VOL. 109
APRILIE - IUNIE
2005
ISSN: 0048-7848
Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

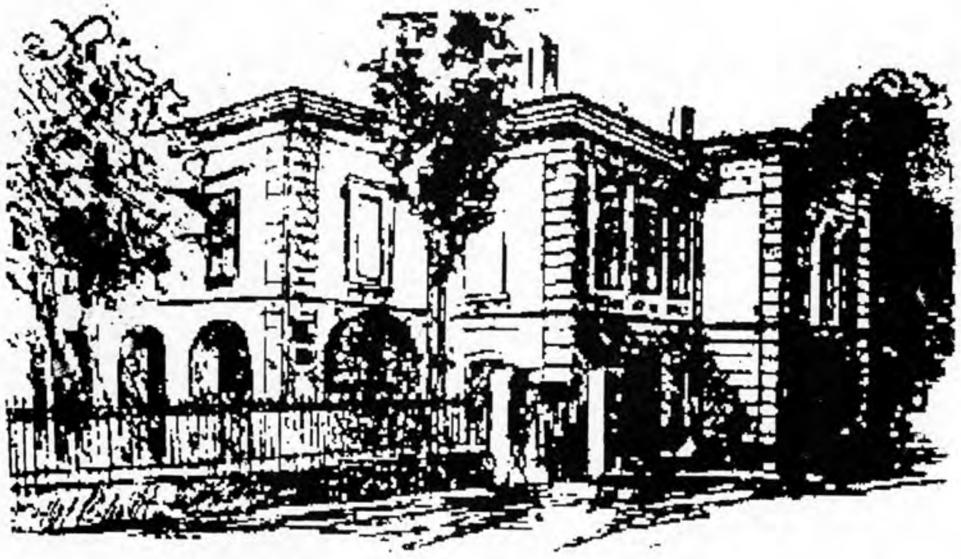
SEMPER
ALTIUS

Revista este inclusă în
INDEX MEDICUS
și în **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887,
primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887,
the first issue come out in January.



Sediul Societăţii de Medici şi Naturalişti Iaşi

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Doina Azoicăi
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
M. Nechifor
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Gabriel UNGUREANU

Secretar de redacţie
Lucian Laurenţiu INDREI

Redactori
Secţiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA, Alina CANTEMIR, Camelia COJOCARIU
Secţiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Florin GRECU, Radu DĂNILĂ, Radu MOLDOVANU
Secţiunea ŞTIINŢE FUNDAMENTALE
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR
Secţiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Carmen PÂNZARU, Florin Dumitru PETRARIU
Secţiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina-Draga CĂRUNTU, Gianina IOVAN
Secţiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUŞ
Secţiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALA
Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 109/2005, Nr. 2

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO53RNCB3200000013590001
Telefon 0232-216772; e-mail: rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu: Nanotehnologii şi nanomedicină 217

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

V.L. Drug, D. Cobzeanu, Corina Papaghiuc, Paula Ciochină, P. Gogălniceanu, Camelia Bugioianou, C. Stanciu: Implicarea bolii de reflux gastroesofagian în patologia ORL 220
Carmen Rodica Anton, Gabriela Balan: Tumorile stromale gastrointestinale. Diagnostic şi tratament actual 223
D. Brănişteanu, Mariana Graur: Tratamentul medicamentos al retinopatiei diabetice 230

ARTICOLE ORIGINALE

F. Mitu, Magda Mitu, M. Turiceanu, Camelia Tudorie, G.I. Pandele: Modificări aterosclerotice carotidiene evidenţiate la examinarea ultrasonografică la pacienţi coronarieni 236
Carmen Pânzaru, Doina Georgescu, Irina Maxim, Ingrid Miron, Evelina Moraru, O. Brumariu: Anomalii metabolice cu expresie metabolică 242
Doina Felea, Silvia Mătăsaru, Lidia Căruntu, Viorica Ciutea, Liliana Trofin, Gabriela Todosi, D. Netedu, Ana-Maria Slănină, Adriana Cosmescu, Antoneta Petroaie, Otilia Momanu, Liliana Barbacaru: Cefaleea la copil şi adolescent în practica de ambulator 245
Violeta Ştreangă, N. Nistor, A.G. Dimitriu, Fl. Cristogel, Cristina Jităreanu, Mariana Frasin: Tulburări de ritm cardiac în intoxicaţia cu antideprin la copil 251

CAZURI CLINICE

Corina-Dima Cozma, G.I. Pandele, Elena Rezuş, Aurora Constantinescu, Maria Sultana Mihailovici: Lupus eritematos sistemic cu debut neurologic şi sindrom antifosfolipidic secundar. Caz clinic 254
Monica Pop, Monica Goron, Milena Man, Ruxandra Râjnoveanu, Amalia Chiş, Daniela Gabor: Diagnostic dificil într-un caz de carcinom epidermoid pulmonar 259

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

P.P. Vancea, A. Abu-Taleb: Actualităţi în tratamentul glaucomului neovascular 264
Gh. Costăchescu, G. Costăchescu, E. Anton: Prevenirea traumatismelor aparatului urinar în obstetrică 269
Anca Neagu, Simona Muscă, S. Slătineanu, M. Pricop: Evaluarea factorilor de prognostic în cancerul mamar 276

ARTICOLE ORIGINALE

S. Luncă, N. Romedea, C. Moroşanu, Carmen Mihalache, Şt. Mihalache: Traumatismele splinei la adult 281
Lidia Andriescu, Emilia Patraşcanu, R. Dănilă, B. Bădic, C. Rădulescu: Aspecte ale chirurgiei de urgenţă la pacientul vârstnic 286

Şt. Mihalache, Petronela-Dana Adăscăliţei : Aspecte clinice ale plăgilor înjughiate ale inimii. Consideraţii asupra a 20 de cazuri 290
V. Filip, D. Niculescu, E. Târcoveanu, N. Dănilă, D. Ene, Paula Popa, C.N. Neacşu, R. Moldovanu, Felicia Crumpei : Chistul hidatic hepatic. Consideraţii asupra a 337 cazuri 294
Tr. Ţăranu, A. Covic, E. Târcoveanu, Laura Florea : Criterii anatomo-clinice privind suprimarea cateterului dialitic (de dializă peritoneală) - studiu de evaluare a 9 ani de dializă peritoneală în centrul de dializă şi transplant renal al spitalului "Dr. C.I. Parhon" Iaşi 300
D. Costin, S. Popa, Claudia Costea : Studiu clinic privind toleranţa şi eficacitatea piroxicamului în chirurgia cataractei, comparativ cu diclofenacul şi indometacinul 305
E. Crauciuc, Fl. Dumitrache, Doina Lucia Frîncu : Modificări ale ţesutului conjunctiv la menopauză în prolapsul pelvi-perineal 314

CAZURI CLINICE

M. Onofriescu, D. Nemescu, Carmina Schas, Daniela Scripcaru : Sindromul Prune-Belly diagnosticat la 19 săptămâni de amenoree 319

TEHNICI ŞI METODE

Elena Dajbog, L.P. Lefter, V. Scripcariu, R. Dănilă, Cr. Dragomir : Metode de screening în cancerul colorectal 324

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

M.D. Scutariu, Corina Ciupilan : Concepţii morfo-funcţionale moderne în distribuţia arterială cefalică 332
Silvia Lăcrămioara Roznovanu, Doiniţa Rădulescu, C. Novac, Simona Stolnicu : The Morphologic Changes Induced by Hormone and Radiation Therapy on Prostate Carcinoma 337

ARTICOLE ORIGINALE

Cornelia Amălinei, Raluca Balan, Simona Stolnicu, Doiniţa Rădulescu, C. Boeru, C. Cotuţiu : Adenosquamous Cervical Carcinoma. Morphological Characteristics 343
Mioara-Florentina Trandafirescu, C. Cotuţiu, Liliana Foia : Unele aspecte particulare întâlnite în cazuri de adenom pleomorf al parotidei 347

CAZURI CLINICE

Raluca Balan, Cornelia Amălinei, Florentina Pricop, V. Gheorghiţă, Ioana Pintilie, Luminiţa Ivan, C. Cotuţiu : Probleme de diagnostic în tumora adenozis a glandei mamare. Prezentare de caz 350

TEHNICI ŞI METODE

D. Chelărescu, M. Nechifor : Metoda condiţionării preferinţei de loc în cercetarea farmacodependenţelor 355

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ARTICOLE ORIGINALE

Odetta Duma : Mortalitatea într-un spital judeţean - indicator de evaluare a eficienţei 360
Cristina Petrescu, Cristina Livia Avram, Oana Suciu, Delia Cheptănariu, T.R. Olariu : Alimentaţia la copiii preşcolari din Băile Herculane 365
M. Onciu, R. Baz, Carmen Onciu, T. Leonte, Elena Şapte : Particularităţile epidemiologice ale morţii subite în judeţul Constanţa 373
L.L. Indrei, Mihaela Elena Cărăuşu : Studiul nivelului cognitiv-educativ stomatologic al cadrelor didactice din trei şcoli din municipiul Iaşi 377

Cristina Tuchiluş, Antonia Poiată, Ioana Bădicuţ, D. Buiuc : Sensibilitatea la norfloxacin a unor tulpini bacteriene implicate în infecţii urinare 383
Ana-Irina Mereuţă, Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Olivia Dorneanu, Silvia Nistor, Brînduşa Copăcianu : Metode de screening al bacililor gram-negativi producători de metalo-ß-lactamaze 387
C. Botez, Maria Liliana Iliescu, Georgeta Zanoschi, B.M. Manole, Şt. Olteanu : Unele aspecte privind analiza activităţii unui spital militar 392
Maria Liliana Iliescu, C. Botez, Georgeta Zanoschi : Prioritizarea principalelor probleme de sănătate cu impact asupra activităţii Spitalului Clinic Militar de Urgenţă Iaşi "Dr. Iacob Cihac" în perioada 1995-2003 397

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

V. Burlui, Corina Bortă, Narcisa Vrânceanu, B. Bortă : Studiu asupra spaţiului cromatic dentar 401
Anca-Mihaela Viţalariu, R. Comăneci, Monica Silvia Tatarciuc : Prevenirea fracturilor radiculare cu ajutorul pivoturilor armate cu fibre de sticlă 406
Irina Grădinaru, Marilena Grădinaru, Cristina Mihaela Ghiciuc, M. Nechifor, Monica Silvia Tatarciuc, G. Dimitriu, A. Doloca : Influenţa unor medicamente antihipertensive asupra efectului anestezic al lidocainei la pacienţii hipertensivi care necesită terapie stomatologică 412

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

Cristina-Ştefania Fodorea, M. Tămaş : Root, Stem and Leaf Anatomy of *Geranium palustre* Torner Cent. (*Geraniaceae*) 419
M. Apostu, Nela Bibire, V. Dorneanu : Determinarea cantitativă spectrofotometrică în UV a famotidinei sub formă de picrolonat 422
Nela Bibire, V. Dorneanu : Electrozi membrană-selectivi în analiza medicamentelor. Nota II 426
Alina Ştefanache, Cătălina Stan, C. Caraman, V. Năstase, Maria Miftode : Studiul comparativ al unor surse de ape minerale sulfuroase din judeţul Iaşi 431

BIOINGINERIE

ARTICOLE ORIGINALE

I. Apostol, O. Ciobanu, C. Ungureanu : Motricitate descriptivă 435
R. Ciorap, D. Arotăriţei, Fl. Topoliceanu, R. Lupu, C. Corciovă, Monica Ungureanu : Aplicaţie e-Health pentru monitorizarea la domiciliu a recuperării neuro-musculare .. 440
O. Bredeţean, Ştefănica Cămăruţ, Al.D. Ciochină, Maria Cămăruţ, Gh. Iacob : Studiu farmacologic preliminar al unui complex medicamentos "magnetic" 445

RECENZIE

Toxicologie clinică de urgenţă, sub redacţia Laurenţiu Şorodoc 453

Noutăţi : 225, 241, 244, 250, 258, 263, 285, 289, 293, 304, 313, 318, 323, 331
346, 350, 354, 359, 364, 386, 391, 396, 405, 411, 430, 434, 444, 454

CONTENTS

EDITORIAL

V. Rusu : Nanotechnologies and nanomedicine 217

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

V.L. Drug, D. Cobzeanu, Corina Papaghiuc, Paula Ciochină, P. Gogălniceanu, Camelia Bugioianou, C. Stanciu : Gastroesophageal Reflux Involvement in ENT Disorders 220
Carmen Rodica Anton, Gabriela Balan : Gastrointestinal Stromal Tumors. Actual Diagnosis and Treatment 223
D. Brănişteanu, Mariana Graur : Medical Treatment in Diabetic Retinopathy 230

ORIGINAL PAPERS

F. Mitu, Magda Mitu, M. Turiceanu, Camelia Tudorie, G.I. Pandele : Carotid Atherosclerotic Alterations Revealed at Ultrasonografic Examination at Patients with Coronary Heart Disease 236
Carmen Pânzaru, Doina Georgescu, Irina Maxim, Ingrid Miron, Evelina Moraru, O. Brumariu : Metabolical Abnormalities with Hematological Manifestation 242
Doina Felea, Silvia Mătăsaru, Lidia Căruntu, Viorica Ciutea, Liliana Trofin, Gabriela Todosi, D. Netedu, Ana-Maria Slănină, Adriana Cosmescu, Antoneta Petroaie, Otilia Momanu, Liliana Barbacaru : Headache in Children and Adolescent in Ambulatory Practice 245
Violeta Ştreangă, N. Nistor, A.G. Dimitriu, Fl. Cristogel, Cristina Jităreanu, Mariana Frasin : Cardiac Disrrhytmia in Amitriptyline Poisoning in Children 251

CASE REPORTS

Corina-Dima Cozma, G.I. Pandele, Elena Rezuş, Aurora Constantinescu, Maria Sultana Mihailovici : Systemic Lupus Erythematosus with Neurologic Onset and Secondary Antiphospholipid Syndrome. A Case Study 254
Monica Pop, Monica Goron, Milena Man, Ruxandra Râjnoveanu, Amalia Chiş, Daniela Gabor : Difficult Diagnosis in a Case of Pulmonary Epidermoid Carcinoma 259

SURGERY

UPDATES

P.P. Vancea, A. Abu-Taleb : Actualities in Neovascular Glaucoma Treatment 264
Gh. Costăchescu, G. Costăchescu, E. Anton : The Prevention of Urinary Tract Injuries in Obstetrics 269
Anca Neagu, Simona Muscă, S. Slătineanu, M. Pricop : Prognostical Factors Assessment in Breast Cancer 276

ORIGINAL PAPERS

S. Luncă, N. Romedea, C. Moroşanu, Carmen Mihalache, Şt. Mihalache : Adult Splenic Injuries 281
Lidia Andriescu, Emilia Patraşcanu, R. Dănilă, B. Bădic, C. Rădulescu : Acute Surgical Pathology of the Elderly 286
Şt. Mihalache, Petronela-Dana Adăscăliţei : Clinical Aspects of Cardiac Stab Wounds. 20 Cases Report 290
V. Filip, D. Niculescu, E. Târcoveanu, N. Dănilă, D. Ene, Paula Popa, C.N. Neacşu, R. Moldovanu, Felicia Crumpei : Hydatic Cyst of the Liver. Considerations on 337 Cases 294
Tr. Ţăranu, A. Covic, E. Târcoveanu, Laura Florea : Anatomic and Clinic Evaluation Regarding the Removal of the Peritoneal Dialysis Catheter 300
D. Costin, S. Popa, Claudia Costea : Clinical Study on the Tolerance and Efficacy of Piroxicame Used in Cataract Surgery, Compared with Diclofenac and Indometacine ... 305
E. Crauciuc, Fl. Dumitrache, Doina Lucia Frîncu : Connective Tissue Modifications in Pelvi-perineal Prolapse at Menopause 314

CASE REPORTS

M. Onofriescu, D. Nemescu, Carmina Schas, Daniela Scripcaru : Prune-Belly Syndrome Prenatal Diagnosis 319

TEHNIQUES AND METHODS

Elena Dajbog, L.P. Lefter, V. Scripcariu, R. Dănilă, Cr. Dragomir : Evidence-based Colorectal Cancer Screening 324

BASIC SCIENCES

UPDATES

M.D. Scutariu, Corina Ciupilan : Modern Morpho-functional Concepts in Cephalic Arterial Distribution 332
Silvia Lăcrămioara Roznovanu, Doiniţa Rădulescu, C. Novac, Simona Stolnicu : The Morphologic Changes Induced by Hormone and Radiation Therapy on Prostate Carcinoma 337

ORIGINAL PAPERS

Cornelia Amălinei, Raluca Balan, Simona Stolnicu, Doiniţa Rădulescu, C. Boeru, C. Cotuţiu : Adenosquamous Cervical Carcinoma. Morphological Characteristics 343
Mioara-Florentina Trandafirescu, C. Cotuţiu, Liliana Foia : Some Particular Aspects Found in Medical Cases of Parotid Gland Pleomorphic Adenoma 347

CASE REPORTS

Raluca Balan, Cornelia Amălinei, Florentina Pricop, V. Gheorghiţă, Ioana Pintilie, Luminiţa Ivan, C. Cotuţiu : Difficulties in Mammary Gland Adenozis Tumour Diagnosis. Case Report 350

TEHNIQUES AND METODS

D. Chelărescu, M. Nechifor : Conditioned Place Preference Method in Pharmacodependence Research 355

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

ORIGINAL PAPERS

Odetta Duma : Mortalitaty in a District Hospital.An Indicator for Efficiency Evaluation 360
Cristina Petrescu, Cristina Livia Avram, Oana Suciu, Delia Cheptănariu, T.R. Olariu : Feeding in Preschool Children from Băile Herculane 365
M. Onciu, R. Baz, Carmen Onciu, T. Leonte, Elena Şapte : Epidemyological Aspects of the Sudden Death in Constanţa District 373
L.L. Indrei, Mihaela Elena Cărăuşu : Teaching Staff Dental Educational Level in Iaşi Primary Schools 377
Cristina Tuchiluş, Antonia Poiată, Ioana Bădicuţ, D. Buiuc : Susceptibility to Norfloxacin of Some Bacterial Strains Causing Urinary Infections 383

Ana-Irina Mereuţă, Antonia Poiată, Cristina Tuchiluş, Olivia Dorneanu, Silvia Nistor, Brînduşa Copăcianu : Screening Methods for Detection of Metalo-ß-lactamase Producing Gram-negative Rods 387
C. Botez, Maria Liliana Iliescu, Georgeta Zanoschi, B.M. Manole, Şt. Olteanu : Some Aspects Regarding the activity Analysis of a Military Hospital 392
Maria Liliana Ilescu, C. Botez, Georgeta Zanoschi : The Prioritization of the Main Health Problems Having Impact upon Activity of Emergency Military Hospital "Dr. Iacob Cihac" Iaşi During 1995-2003 397

DENTAL MEDICINE

ORIGINAL PAPERS

V. Burlui, Corina Bortă, Narcisa Vrânceanu, B. Bortă : A Study about Dental Chromatic Space 401
Anca-Mihaela Viţalariu, R. Comăneci, Monica Silvia Tatarciuc : The Root Fracture Prevention Using Glass Fiber Reinforced Posts 406
Irina Grădinaru, Marilena Grădinaru, Cristina Mihaela Ghiciuc, M. Nechifor, Monica Silvia Tatarciuc, G. Dimitriu, A. Doloca : The Influence of Antihypertensive Drugs on Lidocaine Anaesthetic Effect in Hypertensive Patients that Need Dental Treatment 412

PHARMACY

ORIGINAL PAPERS

Cristina-Ştefania Fodorea, M. Tămaş : Root, Stem and Leaf Anatomy of *Geranium palustre* Torner Cent. (*Geraniaceae*) 419
M. Apostu, Nela Bibire, V. Dorneanu : UV Spectrophotometric Assay of Famotidine 422
Nela Bibire, V. Dorneanu : Membrane-selective Electrodes for Drug Analysis. Note II 426
Alina Ştefanache, Cătălina Stan, C. Caraman, V. Năstase, Maria Miftode : Comparative Study of Several Sulphurated Mineral Water Sources from Iaşi County 431

BIOENGINEERING

ORIGINAL PAPERS

I. Apostol, O. Ciobanu, C. Ungureanu : Descriptive Motor Sciences 435
R. Ciorap, D. Arotăriţei, Fl. Topoliceanu, R. Lupu, C. Corciovă, Monica Ungureanu : e-Health Application for Home Monitoring of Neuro-muscular Rehabilitation 440
O. Bredeţean, Ştefănica Cămăruţ, Al.D. Ciochină, Maria Cămăruţ, Gh. Iacob : Preliminary Pharmacological Study on a "Magnetic" Drug Complex 445

BOOK REVIEW

.... 453

News : 225, 241, 244, 250, 258, 263, 285, 289, 293, 304, 313, 318, 323, 331
346, 350, 354, 359, 364, 386, 391, 396, 405, 411, 430, 434, 444, 454

EDITORIAL

NANOTEHNOLOGII ŞI NANOMEDICINĂ

Cel mai adesea, de la obţinerea unor rezultate în cercetarea fundamentală la aplicaţiile acestora trece o perioadă de timp. În domeniul nanotehnologiilor separaţia temporală dintre ştiinţele fundamentale şi aplicate este extrem de redusă. Aceasta, deoarece se apreciază că nanotehnologiile vor domina secolul al XXI-lea, transformând radical ştiinţele, tehnologia, economia şi societatea. Se apreciază că în perioada 2010-2015 cifra mondială anuală de afaceri în materie de nanotehnologii s-ar putea ridica la 1000 de miliarde de euro! De aceea domeniul la care ne referim este considerat strategic, cu consecinţe restrictive în circulaţia informaţiilor asupra inovaţiilor care aduc avantaje economice.

În continuare vom prezenta câteva date asupra nanotehnologiei, apoi ne vom referi la direcţiile evoluţiei actuale şi viitoare ale *nanomedicinii*. Prin *nanotehnologie* (termenul se utilizează de obicei la plural, *nanotehnologii*) se denumeşte un domeniu interdisciplinar care are ca scop fabricarea de *nanostructuri* (*nanomateriale*) şi exploatarea proprietăţilor fizice, chimice şi biologice ale acestora. Nanostructurile au dimensiuni cuprinse între 1 şi 100 nanometri (1 nm = 10^{-9} m, adică o miliardime de metru). Nanotehnologia nu trebuie confundată cu ştiinţa sistemelor microelectronice, dimensiunile acestora din urmă fiind considerabil mai mari, între o mie şi un milion de nm. În revista *Nature* se preferă termenul de *nanoştiinţă* (*nanoscience*) ce reprezintă un domeniu interdisciplinar (implicând îndeosebi fizica, chimia şi biologia) care are ca obiect studiul caracteristicilor fundamentale ale moleculelor şi nanostructurilor. La scară nanometrică proprietăţile fizice cunoscute ale materialelor sunt înlocuite cu proprietăţile lumii atomice şi moleculare, adică dualitatea corpuscul undă şi efectele cuantice.

Macroscopic, microscopic, mezoscopic, nanoscopic. Acestea sunt nivelurile de studiu ale materiei, cărora le corespund proprietăţi fizice distincte, uneori foarte diferite. Astfel, când se trece de la macroscopic la microscopic (câţiva milimetri), efectele preponderente la scară macroscopică devin neglijabile, altele trecând pe primul plan. De exemplu, dacă efectele gravitaţiei terestre sunt importante pentru corpurile macroscopice ele devin neglijabile la scară de câteva zeci de micrometri. Pe primul plan trec forţele de tensiune superficială (sau de interacţiuni atomice între suprafeţe) care sunt de departe cele mai intense. Limita între efectele macroscopice şi microscopice nu este netă, dar se situează între câteva sute şi câţiva micrometri.

Dacă se continuă această abordare, denumită *top-down* (de sus în jos) în domeniul nanometrilor apare altă frontieră. Comportamentul materiei se caracterizează prin noi proprietăţi fizice, chimice şi biologice.

Mergând de la macroscopic la nanoscopic se întâlneşte o zonă vag definită, între lumile „clasică" şi „cuantică". Acest domeniu este denumit al fizicii *mezoscopice* şi, delimitat către anul 1980, a servit la dezvoltarea *micro-* şi *nanotehnologiilor*.

Abordarea inversă, denumită *bottom-up* (de jos în sus) permite să se înţeleagă cum se ajunge de la scară atomică la scara nanosistemelor. Când atomii se regrupează, ei formează molecule mai mult sau mai puţin complexe, apoi grămezi a căror formă variază cel mai adesea către un poliedru. Când grămezile conţin mai multe sute de atomi, sau chiar în plus, se obţin nanoparticule care pot creşte până la dimensiuni de ordinul micrometrilor. La această scară este extrem de dificil să fie distinse proprietăţile fizice şi chimice ale nanosistemelor, care depind de modul în care ele au fost sintetizate, aranjate şi utilizate. Fizica clasică nu este suficientă pentru a înţelege proprietăţile acestor particule, fiind necesar să se recurgă la mecanica cuantică. Domeniul chimiei cuantice s-a conturat înaintea nanoştiinţei, dar calculul proprietăţilor nanoparticulelor ce conţin mai multe sute de atomi este extrem de dificil, încât deocamdată chiar cele mai puternice calculatoare nu permit decât o descriere limitată.

Prima nanostructură a fost obţinută de *Kroto şi colab.* care, vaporizând grafitul cu raze de laser, într-o incintă de heliu, au măsurat spectrul de masă al carbonului. Ei au observat că particulele ce conţineau 60-70 atomi de carbon erau excepţional de stabile. De asemenea, au ajuns la concluzia că particulele au o structură de cuşcă închisă, alcătuită dintr-o ansamblare de pentagoane şi hexagoane. Această structură a fost denumită *fuleren*, după numele arhitectului *R. Buckminster Fuller*, care construia domuri în formă de pentagoane sau hexagoane. În continuare au fost puse la punct metode care să permită fabricarea de fulereni în cantităţi utilizabile şi destinate comercializării.

În 1991 sunt descoperiţi *nanotubii* de *Sumio Iijima*, de la *NEC Corporation*, în funinginea şi pulberile din incinta unde erau fabricaţi fulerenii. Nanotubii sunt ca structură fulereni gigantici rectilinii şi prezintă proprietăţi electronice şi structurale remarcabile, care sunt explorate în diverse aplicaţii. *Primul grup de aplicaţii este de natură macroscopică*, nanotubii servind la realizarea unor materiale uşoare dar extrem de rezistente, utilizate în industria aerospaţială, ca şi în construcţii antiseismice. S-a demonstrat în laborator că rezistenţa la tracţiune a unui nanotub este de 60 de ori mai mare decât a celor mai bune oţeluri. Pentru mulţi cercetători, nanotubii sunt cele mai solide materiale care pot fi construite. De asemenea, nanotubii sunt uşori şi flexibili. Conductivitatea termică a nanotubilor se relevă de interes în microelectronică, deci în IT (tehnologia informaţiei). Nanotubii se pot comporta ca tranzistori, iar nanotubii încrucişaţi sunt capabili chiar de funcţii logice. Se pare că în IT se va produce o revoluţie ce depăşeşte chiar imaginaţia cea mai prolifică. *La scară nanoscopică* aplicaţiile posibile sunt încă şi mai vaste. Utilizarea de nanosonde incasabile în microscopia electronică cu baleiaj exploatează elasticitatea mecanică şi conductivitatea electrică a nanotubilor din carbon. În principiu, nanotubii pot pătrunde în celule pentru sondarea caracteristicilor biochimice, sau pot fi utilizaţi ca pipete ultrafine pentru a injecta molecule în interiorul celulelor vii.

Referindu-ne în continuare la utilizarea nanostructurilor în medicină trebuie să observăm mai întâi că subiectul a tentat pe creatorii de *science fiction*. Au fost imaginaţi îndeosebi *nanoroboţi* care circulă nestingheriţi în organism, efectuând reparaţii dintre cele mai diverse, organul ţintă preferat fiind creierul. O mulţime de ilustraţii, de asemenea produse ale imaginaţiei artistice, aproape că fac credibilă existenţa unor nanoroboţi, care în realitate reprezintă, cel puţin deocamdată, o curată utopie. În varianta optimistă, susţinută de *K. Eric Drexler*, începând cu anul 2010 se vor asimila primele aplicaţii curente în medicină ceea ce înseamnă începuturile unei noi perioade, *nanomedicina moleculară şi tehnologică*. Prima iniţiativă de anvergură în materie de aplicaţii ale nanotehnologiilor în medicină s-a materializat în iunie 2000, când în cadrul *NIH* (*National Institutes of Health*), *Bethesda - SUA*, când un grup de circa 600 de cercetători, medici, fizicieni şi ingineri au identificat opt subiecte de cercetare în următorii ani : • *sinteza şi utilizarea nanostructurilor* ; • *aplicaţiile nanotehnologiei în terapie* ; • *nanostructurile biomimetice, care sunt produse sintetice pentru înţelegerea sistemelor biologice* ; • *nanostructuri biologice* ; • *interfaţa electronică-biologică* ; • *procedee pentru detecţia precoce a bolilor* ; • *instrumente pentru studiul moleculelor individuale* ; • *nanotehnologie pentru inginerie tisulară*.

În Europa, *The International Network for Biomedical Applications of Micro & Nano Technologies* (*NANOMED*) cu sediul la *Newcastle upon Tyne* (*Marea Britanie*) reuneşte 50 de parteneri industriali şi academici pentru dezvoltarea aplicaţiilor medicale ale nanotehnologiilor. În *Germania*, reţeaua *NANOCHEM*, cu sediul la *Universitatea din Kaiserslautern*, fiind organizată tot prin parteneriat public - privat. De menţionat că *Germania* s-a aflat iniţial pe primul loc în materie de investiţii. Ulterior, s-au constituit grupuri puternice de cercetare în *Elveţia*, *Olanda* şi *Franţa*.

Într-un bilanţ recent publicat la patru ani de la iniţierea primului program *NIH* (*National Institutes of Health*) - *SUA* a identificat trei arii de interes pentru dezvoltarea în viitor a nanomedicinii : 1) *structuri şi dispozitive de dimensiuni mici (între 1 şi 100 nm) prezintă proprietăţi noi ce au aplicaţii în diagnosticul, tratamentul şi prevenirea bolilor* ; 2) *realizarea unor procedee pentru identificarea entităţilor nanostructurale de importanţă medicală* ; 3) *sistemele biologice nanoscalare care pot avea implicaţii clinice*.

Una dintre cele mai productive direcţii este consecinţa faptului că ADN se dovedeşte o sursă extrem de promiţătoare de nanoparticule (v. sinteza bibliografică : K. Bogunia-Kubik, M. Sugisaka - *From molecular biology to nanotechnology and nanomedicine*, Biosystems, 2002, *65*, 123-138). Au fost obţinute secvenţe specifice de ADN pentru obţinerea unor structuri noi biologice. În nanoştiinţă sunt utilizate proprietăţile de recunoaştere a complementarităţii moleculare şi de auto-asamblare obţinute prin "manipularea" ADN. Datorită nanotehnologiei ADN se contureazä o cale cu totul nouă în regenerarea şi neuroprotecţia sistemului nervos central (v. G.A. Silva - *Nanotechnology approaches for the regeneration and neuroprotection of the central nervous system*, Surgical Neurology, 2005, *63*, 301-306).

Trebuie să menţionăm progresele certe, unele devenite operaţionale, în nanotehnologiile cu potenţial de încorporare în diagnosticul de laborator clinic (v. K.K. Jain - *Nanotechnology in clinical laboratory diagnostics*, Clinica Chimica Acta, 2005 in press).

Începuturile nanomedicinii generează şi probleme de bioetică. Printre riscurile evocate, unul trebuie menţionat : prin analogie cu *organismele modificate genetic* a fost luată în discuţie probabilitatea apariţiei *„organismelor modificate atomic"*, prin self-replicarea nanostructurilor introduse în organism !

Deşi aflată la începuturi, nanomedicina devine o realitate, cu o evoluţie uneori surprinzătoare, alteori imprevizibilă.

Valeriu Rusu

Redactor Şef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

IMPLICAREA BOLII DE REFLUX GASTROESOFAGIAN ÎN PATOLOGIA ORL

V.L. Drug[1], D. Cobzeanu[2], Corina Papaghiuc[3], Paula Ciochină[4], P. Gogălniceanu[5], Camelia Bugioianou[1], C. Stanciu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie
2 Clinica ORL Spitalul Universitar "Sf. Spiridon"
3 Disciplina de Medicina Muncii
Universitatea de Arte "George Enescu" Iaşi
Facultatea de Compoziţie, Muzicologie, Pedagogie muzicală şi Teatru
4 Disciplina de Canto
5 University College Londra

GASTROESOPHAGEAL REFLUX INVOLVEMENT IN ENT DISORDERS (Abstract): It is admitted that gastroesophageal reflux patients may presents ear, nose, and throat (ENT) symptoms and signs, condition known as laryngopharingeal reflux. It is estimated that as many as 10% of patients presenting to an ENT specialist have a clinical condition that might be attributed to gastroesophageal reflux. The diagnosis is challenging since no laryngeal signs are patognomonic. A combination of ENT and esophageal symptoms and signs may suggest the necessity of further investigations. Adapted 24h pH study or better an esophageal impedance study may reveal the involvement of gastroesophageal reflux. Alternatively, a short trial with omeprazol or another proton pump inhibitor may be the simplest way for diagnosis. The standard treatment for gastroesophageal reflux is the valid treatment for these patients. **Key words**: GASTROESOPHAGEAL REFLUX, VOICE, LARYNGITIS

Laringita indusă de boala de reflux gastro-esofagian reprezintă o patologie din ce în ce mai frecvent întâlnită. Astfel, se estimează că aproximativ 4-10% din bolnavii care se prezintă la ORL prezintă o simptomatologie indusă de reflux (1). Patologia refluxului laringo-faringian are implicaţii în sfera de interes a specialiştilor ORL, gastroenterologi, precum şi a logopezilor.

Boala de reflux gastroesofagian reprezintă o afecţiune deosebit de răspândită în populaţia generală. Astfel, până la circa 15-20% din persoane prezintă cel puţin săptămânal o simptomatologie evocatoare pentru refluxul gastro-esofagian (2). Acesta este etichetat a fi la originea unei simptomatologii şi patologii non-digestive, respiratorii, cum ar fi : tusea cronică, astmul bronşic, apneea nocturnă, fibroza interstiţială, dar şi din sfera ORL precum disfonia, laringita posterioară, stenoza subglotică, faringita, sinuzita, globusul şi chiar otalgia.

Care sunt dovezile pentru implicarea refluxului gastro-esofagian în geneza modificărilor laringiene?

Probele ce susţin ideea că boala de reflux gastroesofagian poate determina apariţia unor afecţiuni din sfera ORL, condiţie cunoscută ca fiind reflux laringo-faringian (3), sunt din ce în ce mai frecvent prezente în literatura de specialitate. Astfel, în rândul pacienţilor cu laringită şi disfonie, simptomatologia de reflux este deosebit de frecvent întâlnită şi anume 73% dintre aceşti bolnavi prezintă o simptomatologie evocatoare pentru reflux, iar 50% din ei prezintă un traseu de pH-metrie patologic (4), ceea ce reprezintă mult mai mult decât frecvenţa simptomatologiei de reflux în populaţia generală. Pe de altă parte, un studiu recent efectuat în rândul bolnavilor cu boală de reflux gastroesofagian a arătat o prevalenţă a simptomatolgiei sugestive pentru afecţiuni laringiene concomitente de 10,4% (5).

Mai mult decât atât, probe în favoarea implicării refluxului gastro-esofagian patologic în apariţia laringitei la anumiţi bolnavi sunt oferite şi de proba terapeutică, şi anume ameliorarea simptomatologiei ORL după administrarea de omeprazol.. Tratamentul refluxului la aceşti pacienţi ameliorează inclusiv aspectul laringoscopic precum şi a parametri obiectivi ai vocii (6).

O particularitate aparte o reprezintă modificările vocii la persoanele care au o profesie ce necesită un efort vocal deosebit, fie ei că sunt profesori, actori, preoţi sau chiar cântăreţi profesionişti. Aparent, problemele vocale cu impact asupra profesiei de care pot suferi la un moment dat se pot datora refluxului gastroesofagian patologic. S-a evidenţiat, astfel, o accentuare a refluxului gastro-esofagian în timpul cântatului datorită creşterii bruşte a presiunii intraabdominale.

Cum se stabileşte diagnosticul de reflux laringo-faringian (patologic ORL indusă de refluxul gastro-esofagian)?

Punctul de plecare în diagnostic este asocierea simptomatologiei ORL cu simptomatologia sugestivă pentru boala de reflux gastroesofagian, dintre care pirozisul are o specificitate ridicată pentru această afecţiune, alături de regurgitaţie, durere esofagiană sau disfagie (7). Belasfschy et al. au elaborat şi validat un chestionar ce include nouă parametri, chestionar pe care mulţi cercetători au început să-l folosească pentru diagnostic (8). Acest scor a fost ulterior verificat şi de către Oelscher, care l-a considerat util pentru diagnostic (9).

Examenul laringoscopic permite evidenţierea unor aspecte sugestive pentru refluxul laringo-faringian, şi anume asocierea unei constelaţii de leziuni cum ar fi : edemul, eroziunile, eritemul peretelui median al aritenoizilor. Evidenţierea laringoscopică a eritemului se corelează slab cu prezenţa unui reflux laringo-faringian (10).

pH-metria esofagiană a fost mult timp considerată gold standardul diagnosticului bolii de reflux gastroesofagian şi încă mai este de actualitate şi acum. Pentru evidenţierea unui reflux cu potenţial de a fi implicat în apariţia patologiei ORL este nevoie de o monitorizare ambulatorie a pH-ului, cu electrozii de pH multipli, localizaţi în esofagul proximal şi dacă se poate şi în hipofaringe. Corelaţia dintre episoadele de reflux (care au o durată de timp limitată) şi simptomatologia ORL este mult mai dificil de efectuat datorită caracterului cronic, persistent al simptomatologiei ORL spre deosebire de corelaţia cu simptomatologia esofagiană (pirozis sau durere) (11).

Determinarea impedanţei esofagiane asociată cu pH-metria ambulatorie este o metodă nouă ce permite prin măsurarea rezistenţei conţinutului intraluminal evidenţierea miscărilor bolusului esofagian fie că acesta este lichid (acid sau non-acid) sau din contra gazos. Această metodă este considerată în prezent superioară ca sensibilitate pH-metriei esofagiene în evidenţierea refluxului patologic (12).

O altă metodă oarecum empirică dar simplă pentru diagnostic este reprezentat de testul terapeutic ce constă în administrarea unui inhibitor de pompă de protoni timp de 4-5 saptămîni (6).

Tratament

Administrarea standard a unei doze duble de inhibitor de pompă de protoni (40 mg/zi) poate ameliora net simptomatologia ORL indusă de un reflux acid. În absenţa unei ameliorări semnificative, posibilităţile terapeutice includ tratamentul endoscopic sau chirurgical al bolii de reflux, frecventul caracter acid lăsând medicului şi posibilitatea de a mări doza medicaţiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Richter JE. Typical and atypical presentation of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1996 ; 25 : 75-102.
2. Pace D, Bollani S, Manzionna G, Bianchi Porro G. Audit of reflux oesophagitis at 4 years. *It J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; 30 : 355-360.
3. Koufman JA, Wiener GJ, Wallace CW et al. Reflux laryngitis and its sequelae. *J Voice* 1988 ; 2 : 78-79.
4. Koufman JA, Amin MR, Paneti M. Prevalence of reflux in 113 patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 ; 123 (4) : 385-388.
5. Jaspersen D, Kulig M, Labenz L et al. Prevalence of extra-eosophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease : an analysis on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 17 : 1515-1520.
6. Tutuian R, Castell DO. Diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *Curr Opp Otolaryngol Head Neack Surg* 2004 ; 12 : 174-179.
7. Stanciu C. Boala de reflux gastroesofagian. In : Grigorescu M editor. *Tratat de Gastroenterologie*. vol 1. Bucureşti : Ed. Medicală Naţională, 2001, 103-145.
8. Belafscky PC, Postma GN, Koufman JA. Validity and reliability of the reflux symptom index (RSI). *J Voice* 2002 ; 16 : 274-277.
9. Oelschlager BK, Eubanks TR, Hillel A et al. Laryngoscopy and pharingeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal-laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg* 2002 ; 6 : 189-194.
10. Koufman JA. The otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 1991 ; 101 : 1-78.
11. Moldonado A, Diederich L, Castell DO et al. Laryngopharyngeal reflux identified using a new catheter design : defining normal values and excluding artifacts. *Laryngoscope* 2003 ; 113 : 349-355.
12. Tutuian R, Vela MF, Shay SS et al. Multichannel intraluminal impedance (MII) in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. *J Clin Gastroenterol* 2003 ; 37 : 206-215.
13. Shaw GY, Searl JP, Young JL, Miner PB. Subjective, alryngoscopic, and acoustic measurements of laryngeal reflux before and after treatment with omeprazole. *J Voice* 1996 ; 10 (4) : 410-418.

NOUTĂŢI

DUODENOPANCREATECTOMIA CEFALICĂ CU SUTURA BONTULUI PANCREATIC VS. TEHNICA STANDARD WHIPPLE

Fistula pancreatică după duodenopancreatectomia cefalică (DPC) este o complicaţie gravă, de multe ori fatală şi cu o incidenţă de 10 - 20%. Autorii descriu o tehnică de prevenire a acestei complicaţii prin renunţarea la anastomoza pancreatico-jejunală şi sutura bontului pancreatic. S-au efectuat 6 astfel de intervenţii ; vârsta medie a bolnavilor a fost de 59,19 ani. Deşi toţi pacienţii au necesitat, post-operator, suplimentarea dietei cu enzime pancreatice, nu s-au înregistrat complicaţii (fistulă, pierdere ponderală, pancreatită) şi mortalitate. Concluzia studiului este că această tehnică este sigură şi poate fi efectuată în cazuri selectate (Ayazi K, Ayazi S, Davaei M. Pancreaticoduodenectomy with Closing the Pancreatic Stump vs. Standard Whipple's Procedure : a Non-anastomotic Technique. *Hepatogastroenterol* 2005 ; 52 (62) : 617-619).

R. Moldovanu

TUMORILE STROMALE GASTROINTESTINALE DIAGNOSTIC ŞI TRATAMENT ACTUAL

Carmen Rodica Anton, Gabriela Balan
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi
Facultatea de Medicină

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS. ACTUAL DIAGNOSIS AND TREATMENT (Abstract) : Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are currently defined as c-Kit-positive mesenchymal tumors with specific histological characteristics. CD117 (c-Kit protein) is a growth factor receptor with tyrosine kinase activity and product of the protooncogene c-Kit. The most frequent sign is gastrointestinal haemorrhage, which occurs in approximately one third of patients. The evaluations which are necessarry for diagnosis include clinical examination, immunohistochemistry analysis, endoscopic examination, X-ray, abdominal CT scan, ultrasound, MRI, exploratory surgery, biopsy or fine-needle aspiration of the tumor. Current data suggest a major role of a new tyrosine kinase inhibitor, imatinib mesylate (Glivec), for patients with metastatic or advanced disease. Surgical resection is the treatment of choice and offers the only chance for cure. **Key words** : GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS, DIAGNOSIS, TREATMENT

Tumorile stromale gastrointestinale (TSGI) sunt definite în mod curent ca tumori mezenchimale (stromale sau ale ţesutului conjunctiv) c-Kit pozitive cu caracteristici histologice specifice ce apar la nivelul tractului gastrointestinal (TGI).

EPIDEMIOLOGIE

TSGI apar, în general, în decadele 5-7 de viaţă şi sunt rare înainte de 40 ani. În SUA sunt diagnosticate aproximativ 150 cazuri noi în fiecare an, cu o incidenţă anuală de 0,07 cazuri/100 000 locuitori. În lume sunt descoperite aproximativ 12 000 cazuri noi/an (1).

Histologic, TSGI au fost împărţite în benigne şi maligne, majoritatea tumorilor fiind diagnosticate ca benigne. La nivel mondial tumorile stromale gastrice (TSG) sunt rare, constituind 1-3% din neoplasmele gastrice (2). Stomacul şi intestinul subţire sunt cele mai comune localizări pentru leziunea primară, reprezentând 60-70%, respectiv 20-30% dintre tumori. Alte TSGI apar la nivelul esofagului (sub 5%), omentului, mezenterului, colonului şi rectului (5%). Mai mult de 30% din TSGI sunt identificate ca maligne, în stadiul metastatic sau infiltrativ.

Prevalenţa este egală la femei şi bărbaţi, indiferent de rasă. Incidenţa bolii pare să fie uniformă în toate ariile geografice şi grupurile etnice (1).

ETIOPATOGENIE ŞI FIZIOPATOLOGIE

Cel mai important factor de risc este neurofibromatoza, aceasta asociindu-se mai frecvent cu TSGI. Un alt factor de risc identificat este urticaria familială „pigmentară”. Există cazuri rare de TSGI familiale în care mai mulţi membri ai unei familii au TSGI.

TSGI sunt diagnosticate, de obicei, ca leziuni solitare, însă în cazuri rare pot fi identificate leziuni multiple. Aceste tumori se pot dezvolta intraluminal sau extraluminal, spre cavitatea abdominală şi structurile adiacente. Când creşterea tumorii este extraluminală, pacientul poate rămâne asimptomatic o lungă perioadă de timp, prezentând formaţiuni mari epigastrice.

Metastazele la distanţă tind să apară târziu în cursul bolii în majoritatea cazurilor. TSGI metastazează cel mai frecvent în ficat şi peritoneu. Invadarea ganglionilor este rară şi variază între 0-8% (3).

DIAGNOSTIC CLINIC

Simptomatologie

Hemoragia digestivă superioară (HDS) este cea mai comună manifestare a TSG, fiind exteriorizată prin hematemeză sau melenă la 40-65% din pacienţi. Sângerarea apare datorită formării unui ulcer în mucoasa gastrică ce acoperă tumora.

Alte simptome includ durerea abdominală, anorexia, greţurile, vărsăturile, scăderea ponderală, senzaţia de plenitudine epigastrică, saţietatea precoce, astenia fizică datorată anemiei secundară sângerărilor oculte, obstrucţia gastrointestinală şi icterul obstructiv (4).

Ocazional, aceste tumori pot fi descoperite întâmplător. De exemplu, în Japonia, screening-ul populaţional pentru adenocarcinomul gastric prin endoscopie digestivă superioară a condus la o creştere a diagnosticării incidentale a TSG asimptomatice.

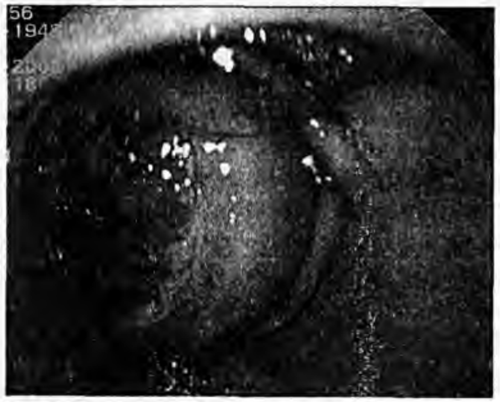


Fig. 1. Tumoră stromală gastrică ulcerată (aspect endoscopic)

Examenul clinic obiectiv decelează rareori modificări semnificative. În unele cazuri, examinarea poate identifica o masă abdominală palpabilă în etajul superior al abdomenului. Masele palpabile sunt tipic detectate la pacienţi cu tumori dezvoltate exogastric (4).

DIAGNOSTIC PARACLINIC

Investigaţiile de laborator nu sunt diagnostice şi nu există markeri tumorali.

Explorări imagistice

1. *Endoscopia digestivă superioară (EDS)* este, de obicei, prima examinare propusă în evaluarea pacienţilor cu simptome digestive superioare. Gastroscopia poate evidenţia o formaţiune submucoasă fermă, netedă, gălbuie, ce poate fi ulcerată (fig. 1). Totuşi, aceste tumori pot fi omise datorită localizării frecvente submucoase şi a dezvoltării extraluminale (1).

2. *Examenul radiologic baritat* evidenţiază tumora ca defect de umplere rotund cu margini regulate, uneori exulceraţii în vârf, care nu modifică aspectul pliurilor gastrice (fig. 2) (5).

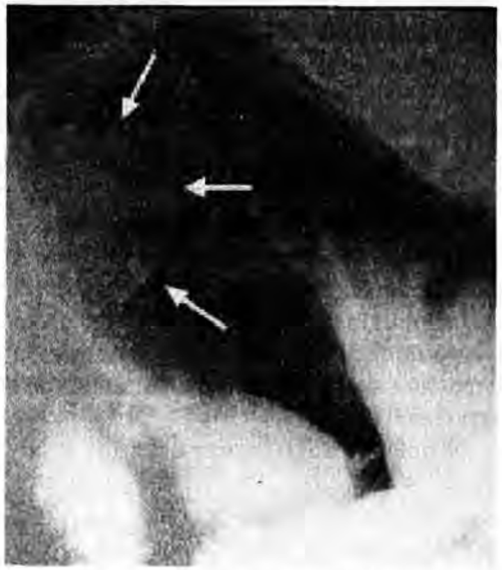


Fig. 2. Tumoră stromală gastrică (aspect radiologic)

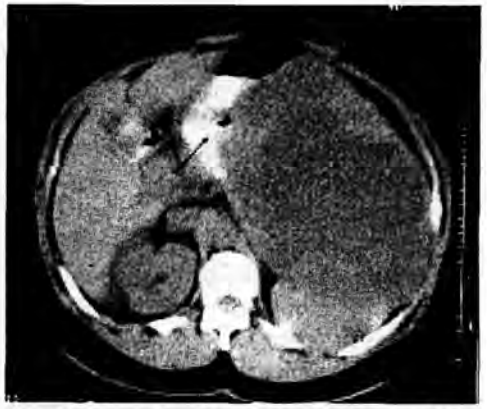


Fig. 3. Tumoră gastrică stromală (aspect CT)

3. *Ecoendoscopia* este utilizată în diagnosticul şi aprecierea preoperatorie a TSG. Poate demonstra localizarea submucoasă a tumorii şi-i poate defini dimensiunea, marginile şi ecogenitatea. Caracteristicile ecografice asociate cu riscul crescut de malignitate sunt: tumorile mari, tumorile cu margini extraluminale neregulate, prezenţa spaţiilor chistice şi a focarelor ecogene. Diagnosticul poate fi stabilit adesea prin puncţie ecoghidată. Examenul histologic poate evidenţia celule tumorale fusiforme, dar diferenţierea între formele benigne şi maligne este dificilă (6).

4. *Computer tomografia (CT) abdominală* este utilizată pentru a evalua invazia tumorală în structurile adiacente şi prezenţa metastazelor intraabdominale (7). Tumora gastrică poate fi detectată ca având originea în peretele gastric (fig. 3).

5. *Biopsia preoperatorie* nu este întotdeauna indicată. Rezecţia chirurgicală este necesară pentru tratament şi pentru diagnosticul cert în majoritatea cazurilor. Biopsia este importantă când natura submucoasă a acestei tumori este incertă sau când caracteristicile tumorii evidenţiată prin EDS sau ecoendoscopie nu sunt tipice. La pacienţii cu risc operator crescut ce prezintă leziuni mici, aparent benigne şi simptome minime sau sunt asimptomatici, diagnosticul histopatologic poate ajuta la stabilirea deciziei terapeutice. Modalităţile de obţinere a diagnosticului histologic preoperator sunt următoarele:

- biopsia endoscopică – poate fi prelevată cu sau fără ghidaj ecografic. Când este prelevată fără ghidaj ecografic, biopsia endoscopică nu are o acurateţe crescută şi conduce la un diagnostic corect în mai puţin de 50% din cazuri. Biopsia poate omite tumora şi poate evidenţia numai ţesut mucos. Mai mult, fragmentele tumorale adesea sunt prea mici pentru a stabili natura malignă. Biopsia ecoghidată are o acurateţe mai mare. Această tehnică poate conduce la un diagnostic corect în mai mult de 80% din cazuri şi ar trebui efectuată ori de câte ori cunoaşterea preoperatorie a histologiei

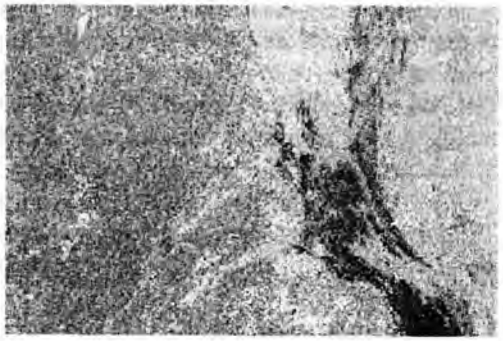


Fig. 4. Tumoră stromală gastrică – celule fusiforme

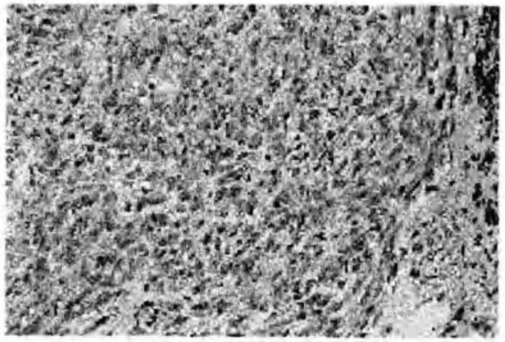


Fig. 5. Tumoră stromală gastrică – celule epitelioide

este necesară.

- biopsia percutană - poate fi obţinută sub ghidaj CT sau ecografic. Această modalitate trebuie avută în vedere la pacienţi selectaţi când biopsia endoscopică este negativă sau în cazul imposibilităţii prelevării biopsiei (8).

Aspecte histologice

TSGI prezintă câteva variante morfologice. Celulele din fragmentele tumorale pot semăna cu celulele mezenchimale (ale ţesutului conjunctiv), nervoase sau ale muşchiului neted (fig. 4).

Celulele tumorale pot fi fusiforme sau, mai puţin frecvent, epitelioide, pleomorfe sau pot avea chiar fenotip mixt. O tumoră similară, cu predominenţa componentei epitelioide este diagnosticată ca leiomioblastom (fig. 5). Această variantă este ocazional asociată cu sindromul Carney.

Prin definiţie, TSGI sunt CD117 pozitive (fig. 6), iar pozitivitatea pentru nestin şi CD34 este de asemenea comună, dar nespecifică.

Factorii histologici importanţi în evaluarea acestor tumori sunt: indexul mitotic, celularitatea, necroza, atipia nucleară, raportul nucleocitoplasmatic, forma celulară, cantitatea stromală şi vascularizaţia.

Factorii predictivi pentru malignitate sunt: rata mitozelor peste 5/10 câmpuri examinate sau dimensiunile mai mari de 5 cm. Totuşi, tumorile cu index mitotic mic pot, de asemenea metastaza, iar tumorile gastrice sunt, în general, mai puţin agresive decât cele intestinale.

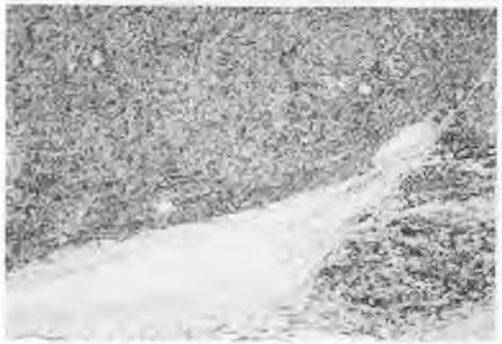


Fig. 6. Tumoră stromală gastrointestinală CD117 pozitivă - aspect imunohistochimic

Mai mult de 25% din tumori cu index mitotic mai mic de 5 mitoze/ 10 câmpuri pot avea o evoluţie benignă. Categoria cu risc intermediar defineşte tumorile cu index mitotic de 2-4 mitoze/10 câmpuri (9).

Investigarea TSGI prin imunohistochimie şi microscopie electronică evidenţiază variabilitatea fenotipică care include caracteristicile asemănătoare musculaturii şi nervului. Studiul TSGI folosind metode imunohistochimice arată expresia *CD117* şi a altor antigene variate ca nestina (90-100% pozitive), *CD34* (70% pozitive), CD44, vimentina, desmina, actina musculară specifică, actina muşchilui neted, proteina S100, neurofilamente, neuron specific enolaza, proteina Ki67 şi PGP9.5.

Consensurile actuale susţin că diagnosticul precis de TSGI impune evidenţierea prin imunohistochimie a antigenului c-Kit (CD117).

CD117 (proteina c-Kit) este receptorul unui factor de creştere cu activitate tirozinkinazică şi produsul protooncogenei c-Kit. Deşi nu este specifică tumorii, CD117 reprezintă expresia tuturor TSGI, dar nu şi a tumorilor musculaturii netede sau ale ţesutului nervos. CD117 a devenit un factor foarte important în diferenţierea TSGI de alte tumori GI mezenchimale (10).

CD34 este un alt marker diagnostic important. Prezenţa sa poate indica cu probabilitate crescută fenotipul malign. CD34 este cel mai adesea asociat celulelor hematopoietice sau endoteliale vasculare, având specificitate modestă pentru TSGI.

CD44 este exprimată variabil de către TSGI, dar recent s-a demonstrat că prezenţa sa se corelează cu un prognostic mai bun (11).

Actina muşchiului neted (AMN) şi *desmina* sunt două proteine întâlnite în tumorile muşchiului neted (de ex. leiomiosarcoamele care sunt c-Kit negative) dar, în general, absente în TSGI. Pozitivitatea pentru c-Kit, AMN şi desmină ajută la diferenţierea sarcoamelor muşchiului de TSGI adevărate ce au celule asemănătoare celor din muşchiul neted.

S100 este o proteină găsită în tumorile derivate din crestele neurale (ex schwanoamele), dar nu şi în TSGI asemănătoare tumorilor nervoase.

Ki67 reprezintă o proteină nucleară ce este un marker al proliferării celulare şi se pare că este crescută în celulele canceroase cu multiplicare rapidă. Pozitivitatea pentru Ki67 poate pune în discuţie diagnosticul de TSGI, iar determinarea nivelului bazal al expresiei Ki67 poate ajuta la stabilirea prognosticului şi monitorizarea ulterioară a bolii (3). Când examenul clinic şi caracteristicile histologice ale tumorii orientează către TSGI, pozitivitatea pentru c-Kit (CD 117) confirmă diagnosticul.

Descrisă iniţial ca aparţinând celulelor hematopoietice imature, în prezent, se ştie că antigenul c-Kit este exprimat de un spectru de celule atât în etapa embrionară cât şi în viaţa adultă. Acesta include celulele stem hematopoietice şi celulele lor precursoare, celulele mamare, melanocitele, celulele interstiţiale Cajal şi celulele germinale.

Studii recente sugerează că TSGI ar avea originea în celulele interstiţiale Cajal care sunt distribuite în tot TGI şi joacă un rol important în controlul motilităţii intestinale. Celulele interstiţiale Cajal prezintă atât caractere mieloide cât şi neurale şi exprimă protooncogena receptor c-Kit. Aceste celule funcţionează ca un pacemaker pentru TGI şi reglează peristaltica intestinală. Din acest motiv TSGI poate fi numite şi „tumorile celulelor pacemakerului gastrointestinal" (12).

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial al TSG include leziunile benigne precum leiomiomul, schwanomul, lipomul, pancreasul ectopic şi sarcoamele. Alte leziuni posibile includ adenocarcinomul gastric şi tumorile maligne submucoase rare ca limfomul şi tumorile carcinoide.

Pacienţii pot prezenta o formaţiune mare în epigastru sau hipocondrul stâng. În aceste cazuri diagnosticul diferenţial poate include tumori cu originea în alte organe precum ficatul, splina, pancreasul, glanda suprarenală stângă sau retroperitoneul (1).

PROGNOSTIC

În general, supravieţuirea pe termen lung după tratamentul chirurgical curativ al TSGI este în strânsă relaţie cu dimensiunea tumorii, gradul histologic şi indexul mitotic.

Rata supravieţuirii la 5 ani după rezecţia gastrică completă a TSG este cuprinsă între 32-93% (medie 60% în serii largi). Rata medie de supravieţuire după rezecţie paliativă este de aproximativ 10 luni, mergând până la 5 ani în 10% din cazuri.

Alţi factori cu impact negativ asupra prognosticului sunt: ruperea tumorii în timpul operaţiei, incluzând marginile histologice şi diseminarea limfatică. Ficatul şi cavitatea peritoneală reprezintă locurile predominante ale recurenţei după tratamentul chirurgical curativ (4).

TRATAMENT

Scopul tratamentului este de a elimina sau de a reduce tumora cu efecte adverse minime asupra pacienţilor, de a reduce morbiditatea şi de a preveni complicaţiile.

Tratament medical

Date recente sugerează rolul major al unui inhibitor specific c-Kit receptor de tirozin-kinază, Imatinib mesilate (Glivec), pentru pacienţii cu TSGI. Numeroase studii au demonstrat răspunsul tumoral substanţial la pacienţii cu boală avansată sau metastaze. Glivec inhibă BCR-ABL, C-Kit, PD GFR tirozin-kinaza. Imatinib blochează „semnalele" celulelor canceroase, prevenind o serie de reacţii chimice care determină celulele să se dezvolte sau să se multiplice (13).

Doza uzuală este de 400-600 mg/zi, o dată pe zi, după masă.

Efectele secundare sunt, în general, uşoare sau moderate şi apar adesea în timpul primei luni de tratament. Acestea sunt: greaţa, diareea, crampe musculare ale membrelor inferioare, edeme la nivelul feţei şi palpebrale, rash cutanat, anemie prin depresie medulară temporară sau sângerare gastrointestinală (14).

Administraţia pentru Alimente şi Medicamente (FDA) a aprobat tratamentul cu Glivec în februarie 2002, în urma unui studiu efectuat pe 147 pacienţi cu tumori nerezecabile sau metastaze (depăşiţi chirurgical), care au primit Imatinib oral, zilnic, constatându-se reducerea dimensiunii tumorii la mai mult de 50% (15).

Radioterapia şi chimioterapia utilizate la pacienţii cu boală recurenţială sau metastatică au demonstrat avantaje semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu pacienţii netrataţi. O varietate de chimioterapice se folosesc pentru tratarea tumorilor reziduale (Doxorubicina, Dacarbazina, Interferon-alfa, Thalidomida), dar răspunsul este, în general, minim.

Tratamentul chirurgical

Rezecţia chirurgicală este tratamentul de elecţie, oferind singura şansă curativă. Principiul de bază este rezecţia largă a tumorii cu margini libere (aproximativ 2 cm) (fig. 7). Tumorile mari necesită gastrectomie subtotală sau totală (16).

În cazul tumorilor local invazive, rezecţia în bloc a organelor adiacente invadate, precum colon, splină sau ficat poate fi indicată (17).

Rezecţia paliativă la cazurile cu leziuni diseminate sau boală recurenţială manifestată ca leziune solitară hepatică sau peritoneală este benefică pentru prelungirea ratei de supravieţuire la pacienţi selectaţi.

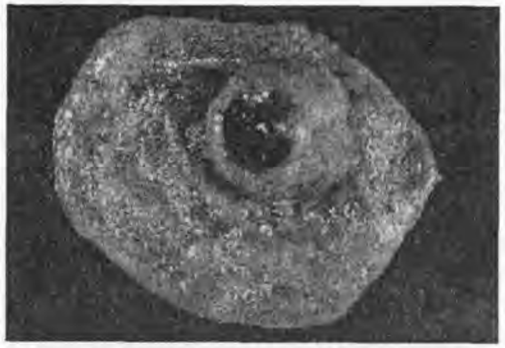


Fig. 7. Tumoră gastrică stromală - piesă de rezecţie chirurgicală

Excizia laparoscopică este indicată în tumorile stromale de mici dimensiuni la cazurile selectate (18).

Monitorizarea bolnavilor după intervenţiile curative este importantă deoarece pacienţii cu maladie recurenţială pot beneficia de a doua intervenţie chirurgicală, precum şi de terapie sistemică cu Imatinib mesilate sau chimioterapie pentru cazurile nerezecabile sau diseminare metastatică. Urmărirea acestora include examenul fizic, gastroscopii periodice şi CT la fiecare 3-6 luni timp de 5 ani (NCCN - National Comprehensive Cancer Network) (17).

CONCLUZII

TSGI apar, de obicei, în decadele 5-7 de viaţă, fiind rare înainte de 40 ani.

HDS exteriorizată prin hematemeză şi melenă este cea mai comună manifestare a tumorilor gastrice stromale.

EDS este explorarea uzuală folosită în evaluarea pacienţilor cu simptomatologie digestivă superioară.

Biopsia endoscopică cu ghidaj ecografic are o acurateţe crescută şi poate conduce la un diagnostic corect în peste 80% din cazuri.

Metodele imunohistochimice utilizate pentru diagnosticarea TSGI decelează prezenţa CD117, CD34, CD44.

Prognosticul TSGI după tratamentul chirurgical curativ este în strânsă relaţie cu dimensiunea tumorii, gradul histologic şi indexul mitotic.

Imatinib mesilat (Glivec) deţine un rol major în tratamentul TSGI nerezecabile chirurgical şi metastatice.

BIBLIOGRAFIE

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001 ; 438 (1) : 1-12.
2. Ludwig DJ, Traverso LW. Gut stromal tumors and their clinical behavior. *Am J Surg* 1997 ; 173 (5) : 390-934.
3. Koh JS, Trent J, Chen L. Gastrointestinal stromal tumors : overview of pathologic features, molecular biology, and therapy with imatinib mesylate. *Histol Histopathol* 2004 ; 19 (2) : 565-574.
4. Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors : current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000 ; 7 (9) : 705-712.
5. Drăghici A. Alte tumori gastrice. În : Grigorescu M. *Tratat de gastroenterologie*. vol. 1. Bucureşti : Ed. Medicală Naţională, 2001, 499-501.
6. Palazzo L, Landi B, Cellier C et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000 ; 46 (1) : 88-92.
7. Fields S, Libson E. CT-guided aspiration core needle biopsy of gastrointestinal wall lesions. *J Comput Assist Tomogr* 2000 ; 24 (2) : 224-228.
8. Matsui M, Goto H, Niwa Y et al. Preliminary results of fine needle aspiration biopsy histology in upper gastrointestinal submucosal tumors. *Endoscopy* 1998 ; 30 (9) : 750-755.
9. Graadt van Roggen JF, van Velthuysen ML, Hogendoorn PC. The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pathol* 2001 ; 54 (2) : 96-102.
10. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000 ; 13 (10) : 1134-1142.
11. Montgomery E, Abraham SC, Fisher C. CD44 loss in gastric stromal tumors as a prognostic marker. *Am J Surg Pathol* 2004 ; 28 (2) : 168-177.
12. Wang L, Vargas H, French SW. Cellular origin of gastrointestinal stromal tumors : a study of 27 cases. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 (10) : 1471-1475.
13. Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, Griffin JD, Singer S, Fletcher CD. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein : biological and clinical implications. *Oncogene* 2001 ; 20 : 5054-5058.
14. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 472-480.
15. Eisenberg MD, Burton L. Combining Imatinib Mesylate With Surgery for Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors : Rationale and Ongoing Trials, *Monographs in Gist*, 2004.
16. Hepworth CC, Menzies D, Motson RW. Minimally invasive surgery for posterior gastric stromal tumors. *Surg Endosc* 2000 ; 14 (4 : 349-353.
17. Knoop M, St Friedrichs K, Dierschke J. Surgical management of gastrointestinal stromal tumors of the stomach. *Langenbecks Arch Surg* 2000 ; 385 (3) : 194-198.
18. Aogi K, Hirai T, Mukaida H, et al. Laparoscopic resection of submucosal gastric tumors. *Surg Today* 1999 ; 29 (2) : 102-106.

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL RETINOPATIEI DIABETICE

D. Brănişteanu[1], **Mariana Graur**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Oftalmologie
2 Clinica de Diabet

MEDICAL TREATMENT IN DIABETIC RETINOPATHY (Abstract): Diabetic retinopathy is a major cause of blindness worldwide with an expected increasing incidence. Tight blood sugar and blood pressure control have proven essential in preventing both appearance and evolution of retinopathy. Surgical treatments as laser therapy and vitrectomy have also been proved highly effective in preventing major visual loss in advanced stages of retinopathy. Continuous scientific research is leading to a better understanding of pathogenesis of the disease and thus an effective medical treatment is expected in both preventing and treating different stages of diabetic retinopathy. In this update we review ongoing clinical trials and also the knowledge from finalized clinical trials that were testing the clinical impact of experimental treatments or known therapies. **Key words**: DIABETIC RETINOPATHY, MEDICAL TREATMENT, CLINICAL TRIALS

Retinopatia diabetică reprezintă o afecţiune medicală care nu beneficiază încă de un tratament medicamentos bine definit. Înţelegerea din ce în ce mai aprofundată a mecanismelor fiziopatologice care induc retinopatia diabetică a deschis posibilitatea elaborării şi experimentării unor noi clase terapeutice. Răspunsul insuficient la terapia medicamentoasă curentă, administrată adesea empiric, obligă la iniţierea unor noi trialuri clinice, prospective, randomizate şi pe loturi de studiu semnificative, cu scopul de a elucida impactul diverselor clase terapeutice asupra evoluţiei retinopatiei. Finalizarea acestor studii va oferi informaţii importante asupra indicaţiilor, siguranţei, eficacităţii şi dozelor optime fiecărei clase.

I. FARMACOTERAPIA DIABETULUI ZAHARAT

I.1. Controlul glicemic

Este indubitabil rolul controlului glicemic în apariţia şi progresia complicaţiilor oculare ale diabetului (1). Studiul prospectiv, multicentric şi randomizat, finalizat în 1993 a demonstrat că o intervenţie terapeutică rapidă cu scopul de a corecta hiperglicemia cronică are drept urmare reducerea semnificativă a incidenţei tuturor complicaţiilor microangiopatice.

I.2. Dieta şi controlul ponderal

Regimul alimentar adecvat reprezintă cheia tratamentului în diabet (2), mai ales în cel non-insulinodependent. Pentru reducerea obezităţii la pacientul cu diabet non-insulinodependent, atunci când "optimizarea stilului de viaţă" (dietă, activitate fizică) a eşuat, sunt disponibile diverse clase terapeutice, cu toleranţă bună şi reacţii adverse minore (de regulă digestive). Reducerea ponderală obţinută este semnificativă şi se asociază cu reducerea riscului cardiovascular.

I.3. Controlul lipidic

Modificările profunde ale metabolismului lipidic (hipertrigliceridemie cu scăderea HDL şi creşterea LDL) predispun la afecţiuni cardiovasculare aterosclerotice cu o incidenţă de 2-4 ori mai mare decât în populaţia generală (3). Terapia modificărilor lipidice este considerată astăzi la fel de importantă ca şi obţinerea controlului glicemic. Beneficiile acestei terapii constau, în special, în reducerea semnificativă a riscului mortalităţii cardiovasculare (4,5). Administrarea de Simvastatin oral 20mg/zi timp de 6 luni a fost urmată de o scădere a ratei de progresie a retinopatiei la pacienţii trataţi, comparativ cu lotul martor (6).

I.4. Controlul tensional şi al sindromului protrombotic

La pacienţii diabetici se constată o frecvenţă înaltă a hipertensiunii arteriale (7) şi o mortalitate de 3 ori mai mare prin cauze cardiovasculare comparativ cu cei fără diabet (8). Beneficiul medicaţiei hipotensoare la pacientul diabetic a fost confirmată de toate studiile efectuate până acum (3,8). S-au iniţiat trialuri clinice pentru a stabili corelaţia dintre efectul hipotensor al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei şi evoluţia retinopatiei diabetice (8,9). Rezultatele unuia dintre studii sugerează un efect benefic asupra evoluţiei retinopatiei în diabetul tip 1 (9), în timp ce trialul paralel (8) sugerează că acest efect benefic este legat în special de reducerea presională şi nu de calităţile lisinoprilului. Studii adiţionale, randomizate, aflate încă în derulare vor oferi, în viitorul apropiat, informaţii suplimentare. Anomaliile sistemului de coagulare şi ale hemoreologiei sunt, de asemenea, componente importante implicate în apariţia complicaţiilor micro- şi macrovasculare ale diabetului zaharat şi necesită a fi corectate medicamentos.

II. CLASE TERAPEUTICE UTILIZATE SAU ÎN CURS DE EVALUARE ÎN RETINOPATIA DIABETICĂ

II.1. Medicamentele vasodilatatoare

Eficacitatea vasodilatatoarelor în retinopatia diabetică a fost confirmată de multiple studii. Administrarea de Naftidrofuryl Praxilene 600 mg/zi a fost urmată de o rată mai mică a deteriorării acuităţii vizuale în grupul tratat, comparativ cu lotul martor (10). În ceea ce priveşte ameliorarea circulaţiei retiniene şi a simţului cromatic după administrarea sistemică de vasodilatatoare (dihidro-ergokriptin-cafeina, buflomedil sau ibudiblast), rezultatele sunt, de asemenea, pozitive (11).

Studiile clinice referitoare la eficacitatea pentoxifilinului în retinopatia diabetică au demonstrat o ameliorare semnificativă a fluxului sanguin ocular şi retinian, dar lipsa ameliorării aspectului clinic, modificărilor simţului cromatic sau sensibilităţii la contrast (12). Etidronatul disodic ameliorează oxigenarea tisulară prin creşterea concentraţiei plasmatice a fosfaţilor anorganici care stimulează transportul oxigenului. Administrat la pacienţii cu retinopatie diabetică, s-a constatat doar o ameliorare a aspectului angiofluorogramei (13).

II.2. Inhibitorii de aldoz-reductază

Studiul prospectiv şi randomizat intitulat "Sorbinil Retinopathy Trial" a oferit rezultate descurajante, întrucât nu s-a constatat o diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte rata de progresie a retinopatiei la pacienţii trataţi cu Sorbinil comparativ cu lotul "placebo" (14). Alte studii clinice demonstrează, totuşi, un efect benefic al administrării inhibitorilor de aldoz-reductază în sensul ameliorării funcţiei maculare şi potenţialelor vizuale evocate (15) şi chiar a scăderii semnificative a ratei de progresie a retinopatiei şi alterărilor electroretinogramei (16). Aceste controverse obligă la demararea unor noi trialuri clinice.

II.3. Inhibitorii glicozilării proteinelor

Până la ora actuală nu au fost efectuate decât studii pe animale de laborator. Administrarea de inhibitori ai glicozilării proteinelor (aminoguanidina) a condus la ameliorarea barierei hemato-oculare (afectată precoce în diabet), lucru obiectivat prin fluorofotometrie vitreană (17).

II.4. Medicaţia antiplachetară

Una din cele 3 întrebări la care a trebuit să răspundă studiul ETDRS (Early Treatment in Diabetic Retinopathy Study) a fost dacă administrarea acidului acetilsalicilic influenţează sau nu evoluţia retinopatiei diabetice. În raportul grupului (18) se menţionează că administrarea aspirinei la pacientul diabetic este lipsită de efecte negative, dar nu modifică semnificativ evoluţia retinopatiei comparativ cu lotul martor.

Problema eficacităţii aspirinei a fost reluată într-un segment al studiului DAMAD (Dypiridamole - Aspirin Microangiopathy of Diabetes Study) (19). Rezultatele acestuia sunt contradictorii celor din studiul ETDRS. Eficacitatea derivaţilor pirimidinici în asociere cu aspirina a fost infirmată într-un segment al studiului DAMAD.

Eficacitatea Ticlopidinului (Ticlid®) în retinopatia diabetică la pacientul cu diabet zaharat tip 1 a fost constant confirmată prin studii randomizate, prospective şi desfăşurate în maniera dublu-orb. Atât studiul BTRS (20) (Belgian Ticlopidine Retinopathy Study) cât şi studiul TIMAD (21) (Ticlopidine Microangiopathy Diabetes Study) au confirmat o reducere semnificativă a progresiei retinopatiei în grupul tratat cu Ticlopidin comparativ cu lotul martor .

Administrarea de Prostaciclină (PGI2) la pacienţi cu diabet tip 1 şi retinopatie diabetică neproliferativă uşoară nu a influenţat semnificativ evoluţia retinopatiei.

II.5. Dobesilatul de calciu

Studiul clinic CALDIRET (CALcium dobesilate DIabetic RETinopathy) finalizat în 2003 a urmărit efectul protector al dobesilatului în apariţia edemului macular clinic semnificativ la pacienţi cu diabet tip 2. Deşi rezultatele finale nu au fost încă publicate se pare că efectul benefic a fost înregistrat doar la un subgrup limitat de pacienţi.

II.6. Inhibitorii hormonului de creştere

Întrucât scăderea semnificativă a nivelelor hormonului de creştere a fost corelată cu stabilizarea sau ameliorarea retinopatiei, hipofizectomia a reprezentat până la introducerea laserterapiei singura opţiune terapeutică la pacienţii cu retinopatie diabetică proliferativă.

În ultimii 10 ani se depun eforturi pentru obţinerea de analogi de somatostatin în vederea inhibării farmacologice selective a acţiunii hormonului de creştere. Această veritabilă "chimioterapie hipofiziolitică" este încurajată şi de descoperirea receptorilor retinieni pentru hormonul de creştere, IGF-I şi somatostatin.

Eficacitatea antiproliferativă a analogilor de somatostatin administraţi general a fost deja confirmată de câteva studii. În prezent este în desfăşurare un trial clinic prospectiv care are drept scop stabilirea eficacităţii Sandostatinului. Acest analog de somatostatin, recent descoperit, are o acţiune selectivă asupra unor subtipuri de receptori retinieni (SSTR-2 şi SSTR-3). Stimularea *in vitro* cu acest compus a demonstrat o acţiune antiproliferativă marcată, prin inhibarea proliferării celulelor endoteliale vasculare retiniene.

II.7. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei

Extinderea utilizării acestei clase terapeutice la pacienţii cu retinopatie diabetică este motivată atât de evidenţierea receptorilor sistemului renină-angiotensină la nivel tisular ocular cât şi de constatarea unor nivele serice crescute ale enzimei de conversie la pacienţii diabetici. Mai mult decât atât, la pacientul diabetic, nivelul seric al enzimei de conversie corelează direct proporţional cu severitatea retinopatiei.

Analiza rezultatelor studiului EUCLID (EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes) a demonstrat o reducere cu 50% a ratei de progresie a retinopatiei la pacienţii cu diabet insulinodependent trataţi cu lisinopril, comparativ cu lotul martor (9). În prezent se desfăşoară un studiu multicentric, prospectiv şi randomizat cu scopul de a evalua eficacitatea candesartanului în retinopatia diabetică şi de a confirma datele obţinute în studiul EUCLID. La finalizarea studiului DIRECT (DIabetic REtinopathy Candesartan Trial) investigatorii vor putea concluziona influenţele acestui compus asupra incidenţei şi progresiei retinopatiei la diabeticii tip 1 şi 2 normotensivi şi normoalbuminurici.

II.8. Antioxidanţii

Eficacitatea acidului α-lipoic în reducerea semnificativă a simptomelor neuropatiei diabetice a fost demonstrată de studiul ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in DIabetic Neuropathy) (22). Trialul clinic randomizat, multicentric şi dublu orb (RETIPON-study) evaluează eficacitatea administrării sistemice a acidului α-lipoic la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 şi retinopatie diabetică neproliferativă forma uşoară şi moderată atât în ceea ce priveşte evoluţia retinopatiei cât şi influenţa sa asupra apariţiei edemului macular clinic semnificativ şi tulburărilor de transparenţă cristaliniană.

II.9. Inhibitorii factorului de creştere endotelial vascular

Studii recente demonstrează o creştere semnificativă a concentraţiei intravitreene a inhibitorilor factorului de creştere endotelial vascular (VEGF) la diabeticii cu edem macular sever şi/sau stadiu avansat al retinopatiei. Eficacitatea administrării intravitreene a unor inhibitori direcţi ai VEGF (anticorpi monoclonali anti-VEGF) a fost deja confirmată în degenerescenţa maculară legată de vârstă. Unul dintre aceştia (pegaptanib - Macugen®) a fost testat şi la pacienţi diabetici cu edem macular sever şi a demonstrat o reducere semnificativă a leakage-ului vascular, concomitent cu ameliorarea acuităţii vizuale (23). Indicaţiile sale la pacientul diabetic cu edem macular sever sunt în curs de evaluare.

Eficacitatea utilizării unor compuşi steroidieni la pacientul diabetic cu edem macular sever este cercetată în studii randomizate şi prospective. Utilizarea implantului intravitrean de fluocinolon 0,5 mg a fost corelată cu reducerea edemului, stabilizarea sau ameliorarea acuităţii vizuale şi chiar ameliorarea stadiului retinopatiei (24). Administrarea intravitreană de triamcinolon acetat este urmată, de asemenea, de reducerea edemului şi ameliorarea funcţiei vizuale pentru o perioada de aproximativ 6 luni. În ambele studii au fost notate efecte adverse ale administrării intravitreene a steroizilor (progresia cataractei, creşterea presiunii intraoculare), ceea ce obligă la efectuarea de studii adiţionale.

II.10. Inhibitorii de protein-kinază C

La nivelul retinei protein-kinaza C se regăseşte sub forma unui isoform denumit protein-kinaza C beta (PKC beta) ale cărei valori cresc semnificativ încă din stadiile precoce ale retinopatiei diabetice. Din aceste considerente, blocarea activităţii protein-kinazei C beta printr-un inhibitor specific ar putea să împiedice apariţia retinopatiei neproliferative sau a edemului macular.

Studiul multicentric, randomizat şi dublu-orb (PKC-DRS) şi-a propus să verifice eficacitatea ruboxistaurin (LY333531) administrat oral la pacienţi cu stadii diverse de retinopatie diabetică neproliferativă. La sfârşitul perioadei de urmărire de 36 de luni nu s-a constatat o influenţă semnificativă a compusului asupra evoluţiei retinopatiei.

II.11. Alte clase terapeutice

Trimetazidina (Preductal®, Vastarel®) este un modulator metabolic utilizat în diverse afecţiuni cardiace şi care are drept acţiune principală menţinerea echilibrului metabolic celular în condiţii de hipoxie. Lipsa unei acţiuni directe vasodilatatorii sau asupra hemodinamicii restrânge aplicaţiile sale în retinopatia diabetică.

Extractul de Ginkgo Biloba (Ginkor Fort®, Tanakan®) exercită prin intermediul celor doi compuşi activi (flavonoizi şi terpenoizi) o acţiune vasoprotectoare şi de blocare a eliberării radicalilor liberi. Datorită acestor proprietăţi, medicamentul este recomandat ca terapie adjuvantă la pacienţi cu insuficienţă circulatorie cerebrală şi arteriopatii obliterative cronice. În ceea ce priveşte diabetul zaharat, studiile *in vitro* efectuate pe modele experimentale au demonstrat un efect benefic asupra electroretinogramei.

Sulodexid (Vessel Due F®) este un glicozaminoglican cu acţiune antitrombotică şi fibrinolitică, utilizat în tulburări circulatorii de tipul arteriopatiilor periferice şi accidentelor vasculare ischemice. Administrarea sa sistemică (orală sau intravenoasă) a fost recent asociată cu ameliorări ale patologiei vasculare oculare. Studiile asupra efectului sulodexidului în retinopatia neproliferativă demonstrează, în unele cazuri, o ameliorare a tabloului clinic.

Antocianozidele asociate cu vitamina E (Difrarel®, Difebiom®, Mirtilene®) obţinute din Vaccinium myrtillus au, în special, o acţiune antiedematoasă şi antiinflamatorie. Studiile efectuate la pacienţii diabetici cu stadii incipiente ale retinopatiei demonstrează un efect benefic, în sensul stabilizării evoluţiei retinopatiei în grupul tratat comparativ cu cel martor.

CONCLUZII

Elaborarea unui regim medicamentos bine standardizat în retinopatia diabetică rămâne încă un deziderat, în ciuda eforturilor remarcabile depuse în acest sens în ultimele decenii. În favoarea acestei afirmaţii stă numărul impresionant de studii clinice care verifică eficacitatea unor compuşi terapeutici cunoscuţi sau nou descoperiţi.

În termeni practici, se poate afirma că în stadiul actual al cunoştinţelor, realizarea unei prescripţii medicale la pacientul diabetic cu retinopatie este dificilă, dacă nu imposibilă.

Dezideratul major este reprezentat de descoperirea unor clase terapeutice care să prevină apariţia retinopatiei, având în vedere faptul că menţinerea funcţiei normale a retinei aduce pacientului beneficiul maxim. Marea majoritate a studiilor efectuate astăzi vizează eficacitatea unor compuşi care încetinesc progresia retinopatiei deja instalate şi previn apariţia edemului macular clinic semnificativ. Este puţin probabil ca retinopatia diabetică deja instalată şi care recunoaşte mecanisme etiopatogenice complexe şi încă insuficient elucidate să poată fi controlată prin administrarea unei singure clase terapeutice.

Blocarea farmacologică a angiogenezei secundare ischemiei retiniene din stadiile avansate ale retinopatiei (prin octreotizi sau inhibitorii de VEGF) va reprezenta probabil o alternativă la tratamentul laser care, deşi are o eficienţă dovedită, se însoţeşte de efecte secundare semnificative, cum sunt nictalopia şi îngustarea câmpului vizual.

Trebuie remarcate eforturile pentru descoperirea unui tratament farmacologic al edemului macular sever, ca alternativă la tratamentul laser sau chirurgical.

BIBLIOGRAFIE

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 36-51.
2. Diabetes and Nutrition Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. Nutritional recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diab Nutr Metabol* 1995; 8: 1-4.

3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
4. DAIS Investigators. Effects of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 905-910.
5. American Diabetes Association: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25, supl 1: S74-S77.
6. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56 (1): 1-11.
7. Dodson PM. Epidemiology and pathology of hypertension in diabetes. In: Barnett AH, Dodson PM eds. *Hypertension and Diabetes*. IIIrd ed. Science Press, 2000, 1-10.
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
9. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM et al. Effects of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351: 28-31.
10. Klein M, Hirche H. Naftidrofuryl in der Behandlung der einfachen diabetishen Retinopathei. Eine Doppelblindstudie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1985; 187 (3): 195-201.
11. Repossi P, Malagola R, De Cadilhac C. Influenza della somministrazione di buflomedil cloridrato sulla sensibilita retinica centrale in pazienti affeti da retinopatia diabetica non proliferante. *Ann Ottalmol Clin Ocul* 1987; 113 (8): 799-803.
12. Sonkin PL, Sinclair SH, Hatchell DL. The effect of pentoxifylline on retinal capillary blood flow velocity and whole viscosity. *Am J Ophthalmol* 1993; 115 (6): 775-780.
13. Nielsen NV, Ditzel J, Jensen S, Kjaergaard JJ. The effect of etidronate disodium (EHDP) on retinopathy in insulin-dependent diabetic patients. *Graefe's Arch Clin Ophthalmol* 1982; 219 (2): 60-63.
14. Sorbinil Retinopathy Trial Research Group. A randomized trial of Sorbinil, an aldose reductase inhibitor, in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990: 108 (9): 1234-1244.
15. Midena E, Segato T, Radin S, Fedele D, Crepaldi G. Retina and visual function in diabetes with background retinopathy treated with Polnarestat, an aldose reductase inhibitor. *ARVO* 1991: 32 (4): 1141-1143.
16. Hotta N, Kakuta H, Ando F, Sakamoto N. Current progress in clinical trials of aldose reductase inhibitors in Japan. *Exp Eye Res* 1990: 50 (6): 625-628.
17. Cho HK, Kozu H, Peyman GA, Parry GJ, Khoobehi B. The effects of aminoguanidine on the blood-retinal barrier in streptozicin-induced diabetic rats. *Ophthalmic Surg* 1991; 22 (1): 44-47.
18. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmol* 1991; 98 (5) suppl: 757-765.
19. The DAMAD Study Group. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. *Diabetes* 1989; 38 (4): 491-498.
20. Belgian Ticlopidine Retinopathy Study Group (BTRS). Clinical study of Ticlopidine in diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 1992; 204 (1): 4-12.
21. The TIMAD Study Group. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990; 108 (11): 1577-1583.
22. Ziegler D et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant a-lipoic acid (ALADIN Study). *Diabetologica* 1995; 38: 1425-1433.
23. Guyer DR. Update on diabetic retinopathy: pharmacological approach to treatment of diabetic retinopathy. Abstract of the *American Academy of Ophthalmology 2002 Annual Meeting*; October 20-23, 2002, Orlando, Florida.
24. Pearson PA. Fluocinolone acetonide intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. Abstract of the *American Academy of Ophthalmology 2002 Annual Meeting*; October 20-23, 2002, Orlando, Florida.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ARTICOLE ORIGINALE

MODIFICĂRI ATEROSCLEROTICE CAROTIDIENE EVIDENŢIATE LA EXAMINAREA ULTRASONOGRAFICA LA PACIENŢI CORONARIENI

F. Mitu[1], Magda Mitu[2], M. Turiceanu[1], Camelia Tudorie[1], G.I. Pandele[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a VI-a Medicală
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
2 Clinica a VI-a Medicală

CAROTID ATHEROSCLEROTIC ALTERATIONS REVEALED AT ULTRASONOGRAFIC EXAMINATION AT PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE (Abstract) : Carotid ultrasound examination is a noninvasive method with large indications in the evaluation of atherosclerotic lesions at cardiac patients. The aims of the study were : the ultrasound assessment of extra cranial carotid system at patients with coronary heart disease ; relationship with the cardiovascular risk factors, lipid profile and echocardiographic data. **Methods** : There were studied 47 patients with coronary heart disease (angina, myocardial infarction, ischemic cardiomyopathy, CABG). The evaluation included cardiovascular risk factors, clinical examination, serum lipids and glucose, echocardiographic data. The ultrasound examination of the carotid arteries included the measurement of the diameter and intimae-media thickness (IMT) of the common carotid arteries, the presence and location of atherosclerotic plaques and the presence and severity of carotid stenosis. **Results** : There was a significant increase of the diameter and IMT with age ($p=0.009$ respectively $p=0.05$). Males had a greater medium diameter than women (7.8 ± 0.9 mm vs. 7.3 ± 0.8 mm, $p=0.04$). There was no significant relationship between the cardiovascular risk factors (smoking, arterial hypertension, diabetes mellitus, dislipidemia) and IMT. The thickness of the interventricular septum (at the echocardiographic examination) correlated with the IMT ($p=0.03$). All the patients with myocardial infarction revealed carotid atherosclerotic plaques and most of the smokers had carotid plaques (88.9% vs. 44.8%, $p=0.03$). Patients with carotid plaques were older (60.9 ± 10.1 vs. 54.8 ± 6.1, $p=0.02$). **Conclusions** : The incidence of carotid atherosclerosis increases with age ; the carotid diameter is greater at males and older patients ; IMT is influenced mainly by age ; carotid plaques are present mainly at older patients, at smokers and those with myocardial infarction and can be considered an additional risk factor for vascular complications. **Key words** : CAROTID ULTRASOUND, CORONARY HEART DISEASE, CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

Boala aterosclerotică coronariană şi cerebrovasculară domină morbiditatea şi mortalitatea generală, atât în ţările dezvoltate, cât şi în cele în curs de dezvoltare, precum ţara noastră. Identificarea factorilor de risc cardiovasculari, a consecinţelor imediate şi tardive ale acestei maladii, cât şi a mijloacelor de prevenire şi combatere a aterosclerozei reprezintă etape importante în lupta împotriva bolilor cardiovasculare (1).

Nevoia de depistare precoce a bolii şi a consecinţelor ei a determinat dezvoltarea unor tehnici imagistice, de la cele invazive, greu acceptate de pacient şi nu lipsite de riscuri, la cele neinvazive, cu mare acurateţe şi fără riscuri, precum ultrasonografia vasculară sau rezonanţa magnetică nucleară. În evaluarea patologiei vasculare carotidiene şi periferice, ultrasonografia deţine un loc de referinţă prin gradul înalt de fiabilitate, caracterul neinvaziv, absenţa riscurilor, accesibilitate ridicată, raport cost-beneficiu excelent (2,3,4). Prin aceste avantaje, a devenit în ultimii ani cea mai frecvent folosită tehnică imagistică de depistare a aterosclerozei, fiind recomandată în bilanţul funcţional al pacienţilor coronarieni, hipertensivi, în urmărirea evoluţiei bolii aterosclerotice sau în evaluarea eficienţei unor droguri sau intervenţii terapeutice (5, 6,7).

Mai multe studii recente au arătat că ateromatoza carotidiană este un bun predictor al riscului cardiovascular. Îngroşarea complexului intimă-medie şi plăcile aterosclerotice carotidiene cresc riscul de infarct miocardic. Leziunile aterosclerotice carotidiene, mai ales cele de la nivelul bulbului, se asociază puternic cu gradul de aterosclerozӑ coronariană (8,9).

În acest context, lucrarea şi-a propus următoarele obiective :

- Evaluarea ultrasonografică carotidiană la bolnavi cu cardiopatie ischemică cronică (angină pectorală, infarct miocardic cronic, cardiomiopatie ischemică), hipertensiune arterială, precum şi la bolnavi cu diabet zaharat tip II ;
- Relaţia dintre modificările carotidiene pe de o parte şi factorii de risc cardiovasculari, perturbările metabolismului lipidic, glucidic, precum şi modificările ecocardiografice la aceşti bolnavi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a cuprins 47 pacienţi internaţi în Clinica a VI-a Medicală a Spitalului Clinic de Recuperare Iaşi. Criteriile de includere au fost : bolnavi cu cardiopatie ischemică cronică (angină pectorală, infarct miocardic cronic, by-pass aorto-coronarian, cardiomiopatie ischemică). Majoritatea au fost şi hipertensivi ; un grup mai restrâns de pacienţi a asociat boală arterială periferică aterosclerotică cunoscută, accident vascular cerebral ischemic în antecedente, daibet zaharat tip II. Lotul a cuprins 29 bărbaţi şi 18 femei.

Pacienţii au fost evaluaţi din punct de vedere al factorilor de risc cardiovascular, al istoricului de boală cardiovasculară, al examenului clinic. Au fost determinate valorile colesterolului seric, al HDL colesterolului şi trigliceridelor, glicemiei, eventual testul hiperglicemiei provocate, fibrinogenului. S-a efectuat electrocardiograma ca examen de rutină pentru aprecierea modificărilor de tip ischemic. Ecocardiografia a servit la aprecierea funcţiei sistolice, la determinarea tulburărilor regionale sau difuze de contractilitate şi la evaluarea funcţiei diastolice.

Examinarea ultrasonografică carotidiană a servit la determinarea următorilor parametri : la nivelul arterei carotide comune : diametrul, grosimea intimă-medie (GIM), prezenţa plăcilor aterosclerotice şi tipul acestora (de la tipul I - hipoecogene la tipul IV - hiperecogene), aprecierea fluxului carotidian la examinarea Doppler pulsat şi determinarea eventualelor stenoze carotidiene ; la nivelul bifurcaţiei carotidiene : grosimea intimă-medie, prezenţa plăcilor aterosclerotice şi modificările de flux sanguin ; la nivelul arterei carotide interne : prezenţa plăcilor aterosclerotice şi modificări de flux.

Examenul ecocardiografic a fost efectuat cu un ecograf Esaote Biomedica AU3-Partner cu sondă de 3,5 MHZ, iar examinarea carotidiană cu sondă de 7,5 MHz.

Analiza statistică a fost efectuată în programul SPSS. Pentru testarea semnificaţiei diferenţei dintre două frecvenţe s-a folosit testul chi pătrat, iar pentru testarea semnificaţiei diferenţei dintre două valori medii a fost utilizat testul „*t*" Student.

TABELUL I

Afecţiunile cardiace principale ale bolnavilor din lotul de studiu

Boala	Pacienţi	Procent
Infarct miocardic	8	15
Hipertensiune arterială	40	85,1
Angină pectorală	12	21
Insuficienţă cardiacă	7	13
Cardiomiopatie ischemică	2	4
Fibrilaţie atrială cronică	4	8,5
By-pass aorto-coronarian	2	4,2

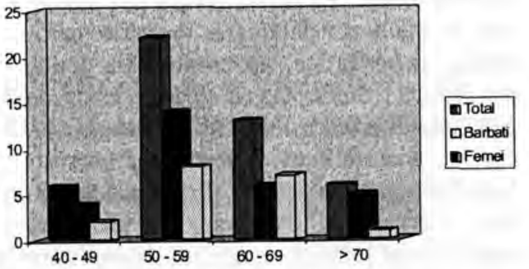


Fig. 1. Distribuţia lotului de studiu în raport cu vârsta

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Lotul de studiu a fost format din 29 bărbaţi şi 18 femei, cu o distribuţie a afecţiunilor cardiace arătată în tab. I.

Vârsta pacienţilor a fost cuprinsă între 40 şi 78 ani, cu o medie de 59,4 ± 9,2 ani. Media de vârstă a femeilor a fost de 57,6 ± 8,9 ani, iar a bărbaţilor de 59,2 ± 9,5 ani (Fig. 1).

Influenţa vârstei, sexului şi hipertensiunii arteriale asupra diametrului carotidian. Estimările privind diametrul carotidian arată o creştere în raport cu vârsta, cu o medie de 7,2 mm la vârste tinere (50 - 60 ani) şi de 8,4 mm la vârste peste 65 ani (Fig. 2). Diametrul carotidian este mai mare la bărbaţi (7,8 ± 0,9 mm) faţă de femei (7,3 ± 0,8 mm, p=0,05). La bolnavii hipertensivi, valorile medii sunt mai ridicate decât la cei fără HTA, fără ca diferenţa să aibă semnificaţie statistică (tab. II).

Influenţa vârstei şi a unor factori de risc cardiovascular asupra complexului intimă-medie. Figura 3 arată o creştere progresivă a complexului intimă-medie (GIM) odată cu înaintarea în vârstă, cu semnificaţie statistică (p=0,05).

GIM este ceva mai ridicată la fumători, fără ca diferenţa să aibă semnificaţie statistică, posibil datorită numărului mic de pacienţi. Nu s-au evidenţiat modificări semnificative ale GIM în prezenţa altor factori de risc cardiovasculari precum ereditatea, diabetul zaharat, dislipidemia, hipertensiunea arterială, obezitatea (tab. III).

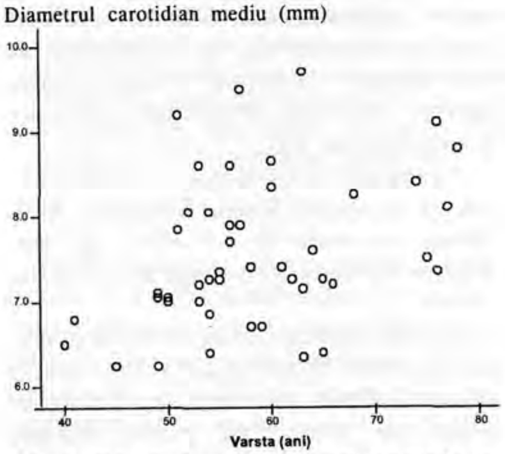


Fig. 2. Valorile diametrului carotidian mediu în raport cu vârsta

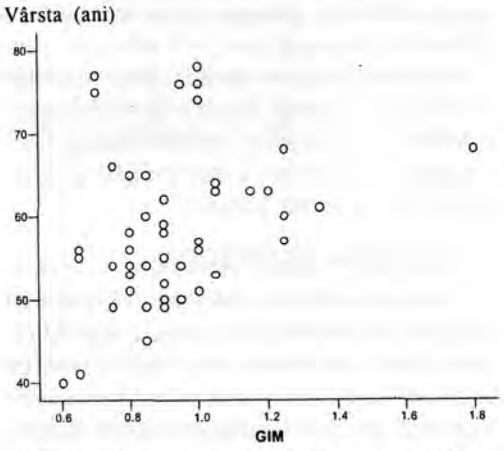


Fig. 3. Variaţia complexului intimă-medie în raport cu vârsta

TABELUL II

Modificările diametrului carotidian în funcţie de sex şi hipertensiune arterială

Variabila		Diametru (mm)	p
Sexul	B	7,8 ± 0,9	0,004
	F	7,3 ± 0,8	
HTA	Prezentă	8 ± 0,8	NS
	Absentă	7,5 ± 0,9	

TABELUL III

Influenţa unor factori de risc cardiovasculari asupra grosimii intimă-medie (GIM)

Factor de risc		GIM (mm)	p
Fumat	Da	1 ± 0,2	NS
	Nu	0,9 ± 0,2	
Ereditate cv	Da	0,9 ± 0,1	NS
	Nu	0,9 ± 0,2	
Diabet zaharat	Prezent	1 ± 0,2	NS
	Absent	0,9 ± 0,2	
HTA	Prezentă	1 ± 0,2	NS
	Absentă	0,9 ± 0,3	
Dislipidemie	Prezentă	1 ± 0,3	NS
	Absentă	0,9 ± 0,1	

Nu s-a evidenţiat o relaţie semnificativă nici între fracţiunile colesterolului seric şi GIM.

Deşi influenţa fiecărui factor de risc cardiovascular nu pare a fi semnificativă, cumularea acestora se corelează cu creşterea importantă a GIM. Astfel, la bolnavii coronarieni sau cu accident vascular cerebral, GIM cât şi diametrul carotidian sunt semnificativ mai mari dacă se asociază hipertensiunea arterială şi diabetul zaharat (tab. IV).

Examinarea ecocardiografică a constat din determinarea unor markeri de hipertrofie ventriculară stângă (grosimea septului interventricular, a peretelui posterior), calcularea fracţiei de ejecţie, precum şi evaluarea raportului E/A ca indicator al disfuncţiei diastolice. Se constată o asociere semnificativă între grosimea septului interventricular (SIV) şi GIM (p=0,03) (tab. V).

Plăcile aterosclerotice carotidiene – relaţia cu factorii de risc şi unele modificări clinice şi ecocardiografice. Din datele stu-

TABELUL IV

Influenţa asocierii mai multor factori de risc cardiovascular asupra diametrului carotidian şi GIM

Afecţiune	Pacienţi	Diametru carotidian		Complex intimă-medie	
		Medie ± DS	p	Medie ± DS	p
AP sau IM sau AVC fără HTA sau DZ	4	7,9 ± 0,4	0,001	1 ± 0,3	0,001
AP sau IM sau AVC cu HTA	10	7,9 ± 0,7		0,8 ± 0,1	
AP sau IM sau AVC cu DZ	2	8,4 ± 1,7		1,2 ± 0,2	
AP sau IM sau AVC cu HTA şi cu DZ	6	8,7 ± 1		1,1 ± 0,4	

TABELUL V

Valorile GIM în funcţie de principalii parametri ecocardiografici

Parametru	Valori	GIM (Medie ± DS)	P
SIV	≥ 12 (24 p - 51%)	1 ± 0,3	0,03
	< 12 (23 p - 48%)	0,8 ± 0,1	
PPVS	≥ 11 (36 p - 77%)	0,9 ± 0,1	NS
	< 11 (11 p - 23%)	1 ± 0,3	
Fracţie de ejecţie	≥ 50% (39 p - 83%)	0,9 ± 0,2	NS
	< 50% (8 p - 17%)	0,9 ± 0,1	
Raport E/A	≥ 1 (11 p - 23%)	0,9 ± 0,2	NS
	< 1 (36 p - 77%)	0,9 ± 0,2	

TABELUL VI

Influenţa unor factori de risc cardiovasculari şi a tipului de boală coronariană asupra prevalenţei plăcilor aterosclerotice

Variabila		Prevalenţa plăcilor ats (nr, %)	p
HTA	Da	23 (57,5%)	NS
	Nu	6 (85,7)	
Ereditate cv	Da	13 (56,5%)	NS
	Nu	16 (66,7%)	
Fumat	Prezent	16 (88,9%)	0,003
	Absent	13 (44,8%)	
Dislipidemie	Prezentă	9 (50%)	NS
	Absentă	20 (69%)	
Diabet zaharat	Prezent	19 (67,9%)	NS
	Absent	10 (52,6%)	
Angină pectorală	Prezentă	8 (66,7%)	NS
	Absentă	21 (60%)	
Infarct miocardic	Prezent	8 (100%)	0,01
	Absent	21 (53,8%)	

TABELUL VII

Relaţia dintre vârstă, indicii ecocardiografici de HVS şi prezenţa plăcilor carotidiene

Parametru	Valori	GIM (Medie ± DS)	P
Vârsta	Plăci ats prezente	60,9 ± 10,1	0,02
	Plăci ats absente	54,8 ± 6,1	
Masa ventriculară stângă	Plăci ats prezente	317,4 ± 102,4	NS
	Plăci ats absente	289,8 ± 101,3	
Indexul de masă al ventriculului stâng	Plăci ats prezente	161,8 ± 56,9	NS
	Plăci ats absente	151,9 ± 61,5	

diate, prezenţa HTA nu a determinat o frecvenţă mai mare a plăcilor atersclerotice, după cum nici diabetul zaharat, ereditatea şi dislipidemia nu nu influenţat semnificativ prevalenţa lor. O influenţă importantă o exercită fumatul: aproape 90% din pacienţii fumători au plăci aterosclerotice comparativ cu o proporţie de sub 50% din nefumători (p=0,003) (tab. VI).

La pacienţii cu angină pectorală, prezenţa plăcilor ats a fost aproape siminlară cu a celor fără angor. O situaţie diferită se remarcă la bolnvii cu infarct miocardic vechi, aceştia prezentând toţi plăci carotidiene, comparativ cu o proporţie de numai jumătate la cei fără infarct miocardic (tab. VI).

Prevalenţa plăcilor carotideine este mai ridicată la vârstnici, altfel spus, la pacienţii mai vârstnici creşte proporţia celor cu plăci ats. Nu se remarcă o relaţie strânsă între indicii ecocardiografici de hipertrofie ventriculară stângă şi prezenţa plăcilor ats carotidiene (tab. VII).

CONCLUZII

Ateromatoza carotidiană are incidenţă mai mare odată cu înaintarea în vârstă.

Diametrul carotidian mediu este influenţat de vârstă şi sex (fiind mai mare la bărbaţi) şi mai puţin de hipertensiunea arterială.

Complexul intimă-medie are importanţă particulară în evaluarea bolnavilor coronarieni. Este mai puţin influenţat de fiecare factor de risc separat, dar cumularea lor, mai ales a celor majori precum hipertensiunea arterială şi diabetul zaharat, determină creşterea grosimii intimă-medie. Vârsta este de asemenea un factor care îl influenţează semnificativ.

Prezenţa plăcilor aterosclerotice carotidiene constituie un factor adiţional de risc, acestea fiind evident mai frecvente la fumători, vârstnici şi la bolnavi cu infarct miocardic.

De aceea considerăm că ultarsonogafia carotidiană oferă informaţii incontestabile în evaluarea pacienţilor coronarieni pentru stratificarea riscului de complicaţii vasculare ulterioare.

BIBLIOGRAFIE

1. Badea RI, Dudea SM, Mircea PA, Stamatin F. *Tratat de ultrasonografie clinică*. Vol 1. Bucureşti : Ed. Medicală, 2000, 56-71.
2. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of coronary heart disease increase with carotid arterial wall thickness and major risk factors : the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1997 ; 146 : 483-494.
3. Gnasso A, Irace C, Mattioli PL, Pujia A. Carotid intima-media thickness and coronary heart disease risk factors. *Atherosclerosis* 1996 ; 119 : 7-15.
4. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary disease. *Arterioscler Thromb* 1991 ; 11 : 1245-1249.
5. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson HV, Wiklund O, deFeyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke* 1997 ; 28 : 1189-1194.
6. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and the risk of stroke and myocardial infarction : the Rotterdam Study. *Circulation* 1997 ; 96 : 1432-1437.
7. O'Leary DH, Kronmall RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid artery intima-media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 14-22.
8. Guarini P, DeMichele M, Tedeschi C, Accadia M, Giordano G, Corigliano FG et al. Presence and severity of carotid atherosclerosis in asymptomatic hypertension patients with left ventricular hypertrophy. *G Ital Cardiol* 1999 ; 29 : 910-914.
9. DeGroot E, Jukema W, vanSwijndregt ADM, Zwinderman AH, Ackerstaff RGA, van der Steen AFW, Bom N et al. B-mode ultrasound assessement of pravastatin treatment effect on carotid and femural artery wall and its correlation with coronary angiographic findings : a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *JACC* 1998 ; 31 : 1561-1567.

NOUTĂŢI

SCINTIMAMOGRAFIA CU ^{99m}Tc-SESTAMIBI : APLICAŢII CLINICE

Mamografia reprezintă modalitatea de detecţie consacrată screeningului pentru detecţia tumorilor mamare nepalpabile şi diagnosticul neoplasmelor mamare în stadii precoce. În cazul mamografiilor neconcludente (îndeosebi cazurile de sâni denşi mamografic), scintimamografia poate fi extrem de utilă. Examenul scintimamografic utilizează ca radiotrasor ^{99m}Tc-sestamibi. Pe parcursul anilor, numeroşi autori (peste 40 de studii în ultimii 10 ani) au investigat sensibilitatea şi specificitatea scintimamografiei astfel că, în total, în 5660 de cazuri sensibilitatea a fost, în medie, de 84 % iar specificitatea de 86,4 %. Urmează, cât de curând, să se stabilească rolul particular al explorării scintimamografice în algoritmul imagistic de investigare al tumorilor mamare (Taillefer R. Clinical Applications of ^{99m}Tc-Sestamibi Scintimamography. *Semin Nucl Med* 2005 ; 35 : 100-115).

Irena Răileanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE ARTICOLE ORIGINALE

ANOMALII METABOLICE CU EXPRESIE HEMATOLOGICĂ

Carmen Pânzaru[1], Doina Georgescu[2], Irina Maxim[2], Ingrid Miron[1], Evelina Moraru[1], O. Brumariu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
1 Facultatea de Medicină
Disciplina de Microbiologie
Clinicile a II-a şi a IV-a Pediatrie
Spitalul Clinic de Copii "Sf. Maria" Iaşi
2 Laboratorul de Hematologie

METABOLICAL ABNORMALITIES WITH HEMATOLOGICAL MANIFESTATION (Abstract) : These are unusual diseases in pediatrics pathology. We present morphological aspects of peripheral blood smear and bone narrow smear of nine storage diseases cases. **Key words** : STORAGE DISEASES, GASSER, NIEMANN-PICK, GAUCHER

Bolile ereditare de tezaurizare prin deficit enzimatic lizozomal sunt caracterizate prin :

- acumularea anormală a unui metabolit nedegradat
- stocarea materialului de tezaurizare în lizozomi
- posibilitatea degradării materialului de tezaurizare de către lizozomii normali
- implicarea deficitului enzimatic lizozomal (1,2,3).

Stocajul în lizozomii remaniaţi este realizat în ţesuturile cu activitate macrofagică intensă şi în cele cu o rată lentă sau chiar nulă de reînnoire (ţesut nervos). Aceste boli de tezaurizare sunt clasificate după natura metaboliţilor acumulaţi şi anomalia enzimatică responsabilă şi ţinând cont că :

- deficitul unei enzime poate antrena acumularea simultană a unor compuşi diferiţi, fie lipidici, fie glicolipidici şi glicoproteici
- anomalii biochimice diferite pot antrena simptomatologie clinică identică
- cu excepţia bolilor Fabry şi Hunter, cu ereditate legată de cromozomul X, toate celelalte tezaurismoze au un mod de transmitere autosomal recesiv.

Sfingolipidozele, mucopolizaharidozele, mucolipidozele sunt confirmate prin diagnosticul biologic care implică :

- modificări citomorfologice ale frotiurilor de sânge periferic şi măduvă osoasă şi examenul anatomopatologic al fragmentului biopsic, metode ce permit un diagnostic rapid
- studiul biochimic ce precizează blocajul enzimatic
- diagnostic molecular care face posibilă corelaţia fenotip-genotip (2,3,4,5).

Având şansa confruntării cu această patologie rar întâlnită, am considerat utilă prezentarea anomaliilor morfologice constatate pe frotiurile de sânge periferic şi măduvă osoasă în cele 9 cazuri diagnosticate în perioada 1.01. 2000-1.01.2005 în Laboratorul de Hematologie al Spitalului "Sf. Maria" din Iaşi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pornind de la suspiciunea clinică au fost diagnosticate 9 cazuri de tezaurismoze după

cum urmează : 2 cazuri de mucolipidoză, 2 cazuri de mucopolizaharidoze, 3 cazuri de boală Niemann Pick, 2 cazuri de boală Gaucher ; vârsta copiilor fiind cuprinsă între 3 ani şi 16 ani.

De la aceşti copii am examinat frotiuri de sânge periferic şi punctat medular, frotiuri ce au fost colorate May-Grünwald Giemsa. Pentru evidenţierea depozitelor de mucopolizaharide am utilizat de asemenea coloraţia cu albastru de toluidină.

REZULTATE

În figurile 1, 2, 3, 4, 5 şi 6 sunt evidenţiate anomaliile citologice :

- limfocit vacuolizat. În mucolipidoze 10-50% dintre limfocitele mijlocii şi mari pot prezenta vacuole cu un diametru de 1-2 µm, în număr de 5-50, dispersate în citoplasmă sau lipite unele de altele. Le observăm mai bine pe frotiurile efectuate din sânge prelevat pe EDTA
- limfocit Gasser. Trebuie căutat cu insistenţă deoarece aspectul de limfocit cu vacuolă centrată de o incluzie formată din mucopolizaharide acide este prezent în 1-10% din limfocite. Este prezent în toate mucopolizaharidozele cu excepţia tipului IV

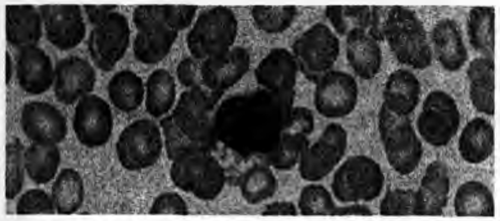


Fig. 1. Limfocit vacuolizat evidenţiat în mucolipidoze primare şi secundare

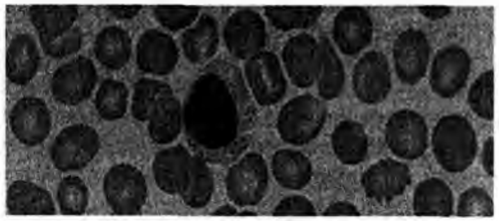


Fig. 2. Limfocit Gasser (x1000)

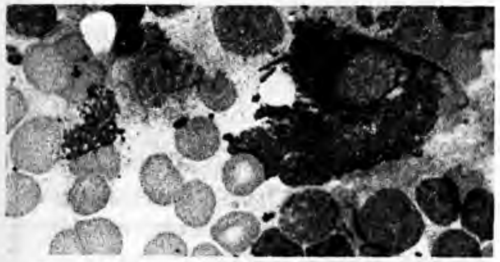


Fig. 3. Mucopolizaharidoza - frotiu măduvă osoasă - aspect al macrofagelor de tezaurizare ("banc de peşti") (x1000)

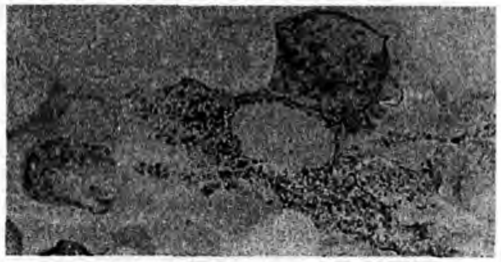


Fig. 4. Mucopolizaharidoza - coloraţie cu albastru de toluidină (metacromazia depozitelor de tezaurizare) (x1000)

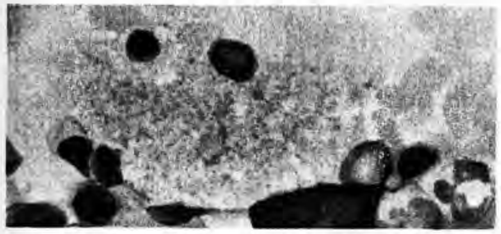


Fig. 5. Niemann Pick - frotiu măduvă osoasă - celula de tezaurizare cu păstrarea structurilor citoplasmatice (x1000)

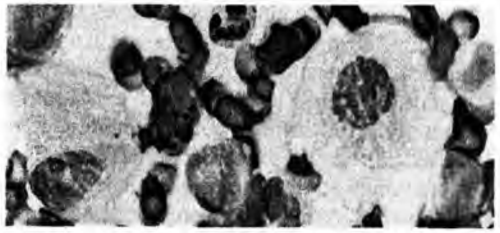


Fig. 6. Boala Gaucher - frotiu măduvă osoasă (x1000)

- aspect de „banc de peşti" creat de macrofagele de tezaurizare întâlnit în mucopolizaharidoze
- coloraţia cu albastru de toluidină ce evidenţiază metacromazia mucopolizaharidelor acide
- celula Niemann Pick
- celula Gaucher.

CONCLUZII

Un timp important în diagnosticul anomaliilor metabolice ereditare prin deficit lizozomal îl constituie cercetarea anomaliilor citologice în sânge şi măduva osoasă.

Examenul hematologic , la îndemâna tuturor laboratoarelor clinice, poate confirma rapid încadrarea în una din entităţile clinice menţionate.

BIBLIOGRAFIE

1. Coliţă A, Butoianu E, Nicoară S. Metaplazia mieloidă agnogenică. In: Păun R editor. *Tratat de Medicină Internă Hematologie*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1999, 164-202.
2. Kolodny EH, Lebron DJ. Storage diseases of the reticuloenthodetlial system. In: Nathan P, Oski H editors. *Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: WB Saunders Comp, 1998, 1463-1496.
3. Ursea C. Lipidozele. In: In: Păun R editor. *Tratat de Medicină Internă Hematologie*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1999, 538-573.
4. Meikle PJ, Fietz MJ, Hopwood JJ. Diagnosis of lysosomal storage disorders: current techniques and future directions. *Expert Rev Mol Diagn* 2004: 4: 677-691.
5. Burin MG, Scholz AP, Gus R. Investigation of lysosomal storage diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diag* 2004; 24: 653-657.

NOUTĂŢI

CISTINURIA LA COPIL ŞI ADOLESCENT RECOMANDĂRI DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ŞI URMĂRIRE

Cistinuria, o anomaliue autosomal-recesivă a transportului de aminoacizi la nivelul tubului renal, este cauza a aproximativ 10% din totalul cayurilor de litiază renală descoperită la copil. Caracteristicile genetice diferite nu sunt reprezentate de diferite fenotipuri. Calculii sunt formaţi din cistină, care este relativ insolubilă în pH-ul fiziologic al urinei. Fără masuri preventive, pacienţii vor manifesta formări recurente de calculi de-a lungul întregii vieţi. Chiar şi cu îngrijiri medicale, prognosticul pe termen lung este nefavorabil, datorită slabei eficienţe şi complianţei scăzute a pacientului. Mulţi pacienţi dezvoltă insuficienţă renală ca rezultat al recurenţei formării de calculi şi a intervenţiilor invazive repetate. Cu toate acestea, o urmărire regulată şi farmacoterapie optimă va lungi intervalele dintre recurenţele de formare a calculilor. Îngrijirea medicală este, în principal, bazată pe hiperhidratare şi alcalinizarea urinei. Agenţii sulfhidril, cum ar fi tiopronin, pot fi adăugaţi în terapie. Recurenţa formării calculilor necesită intervenţie urologică. Aceste intervenţii invazive, mai ales, conduc la riscul de afectare a funcţiei renale. La adulţi, litotripsia extracorporeală prin undă de şoc (SWL), ca şi litotripsia intracorporeală este adesea fără rezultat. Totuşi, la copil, SWL relevă rezultate excelente la copiii cu calculi de cistină. În cazurile cu calculi mari, nefrolitotripsia percutană sau chiar nefrolitotomia chirurgicală sunt preferate. În continuare, autorii trec în revistă mecanismele patogenice şi propun un ghid de diagnostic, terapie şi îngrijire al cistinuriei, urmând recomanările International Cystinuria Consortium şi ale European Association of Urology (Knoll T, Zöllner A, Wendt-Nordahl G, Michel MS, Alken P. Cystinuria in childhood and adolescence: recommendations for diagnosis, treatment, and follow-up. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (1): 19-24).

Mihaela Munteanu

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

CEFALEEA LA COPIL ŞI ADOLESCENT ÎN PRACTICA DE AMBULATOR

Doina Felea, Silvia Mătăsaru, Lidia Căruntu, Viorica Ciutea, Liliana Trofin, Gabriela Todosi, D. Netedu, Ana-Maria Slănină, Adriana Cosmescu, Antoneta Petroaie, Otilia Momanu, Liliana Barbacariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Medicină Generală / Medicină de Familie - copii

HEADACHE IN CHILDREN AND ADOLESCENT IN AMBULATORY PRACTICE (Abstract): Headache in children and adolescent represents one of the most frequent and potentially severe pathological conditions, requiring a paediatric consult. The purpose of the study was to establish the headache prevalence from the total paediatric consultations in ambulatory practice as well as to establish the main etiological causes of the headache. The study, including 400 children and adolescents (M/F ratio=150/250, U/R ratio=290/110) with headache selected from 3100 cases between 2003 and 2004, in two practices (one general paediatric office and one paediatric neuropsychiatry office) from the Outpatient Clinic of the "Sf. Spiridon" Hospital of Iasi, has shown a prevalence of headache of 12.9%, the most affected age group being that of 5-12 years (52.5%). The etiologic study proved a high frequency of trauma 46.25%, ophthalmologic diseases 13.28%, psychogenic headache 10.75%, migraine 10%, general causes (infections, anaemia, hypoglycaemia) 9%, ENT causes 6.25%, intracranial causes 0.75%. The study confirms the necessity of a multidisciplinary approach, most causes being benign and the prognosis favourable in most cases. **Key words**: HEADACHE, CHILDREN, ADOLESCENT

Cefaleea reprezintă una din cele mai frecvente şi posibil grave manifestări patologice ce necesită consultul medicului pediatru. Putând ascunde o etiologie foarte gravă, cefaleea poate însă, foarte frecvent la copil, să „concureze" durerea abdominală ca mijloc de a atrage atenţia asupra sa (1).

Encefalul nu prezintă receptori pentru durere şi ca atare nu este un organ sensibil la durere. Mecanismele patologice care motivează apariţia cefaleei pornesc de la structurile intracraniene şi extracaraniene sensibile la durere.

Cele mai cunoscute mecanisme implicate în producerea cefaleei sunt:

- Tracţiunea pe structurile vasculare craniene
- Inflamaţia structurilor vasculare craniene
- Creşterea presiunii intracraniene
- Presiune directă pe nervii cranieni
- Deplasarea conţinutului cranian prin tumori, abcese etc.
- Contracţia susţinută a muşchilor cranieni şi a regiunii cervicale
- Afecţiuni ale sinusurilor paranazale
- Afecţiuni ale ochilor
- Afecţiuni ale dinţilor
- Afecţiuni ale feţei şi ale oaselor craniene

Scopul acestui studiu a fost: stabilirea prevalenţei cefaleei în cadrul consultaţiilor pediatrice în ambulator precum şi stabilirea principalelor cauze etiologice ale acesteia.

MATERIAL ŞI METODĂ

A fost efectuat un studiu retrospectiv pe un lot de 400 de copii şi adolescenţi diagnosticaţi cu cefalee în perioada 2003-2004 selectaţi dintr-un lot de 3100 de copii şi adolescenţi consultaţi în două cabinete (un cabinet de pediatrie generală şi un cabinet de neuropsihiatrie infantilă) din Serviciul de Pediatrie al Ambulatorului Spitalului "Sf. Spiridon" Iaşi.

Diagnosticul etiologic al cefaleei s-a realizat prin :

I. Anamneză completă - precizându-se : data când a debutat cefaleea ; orarul cefaleei ; circumstanţele de apariţie (febră, traumatism, suprasolicitarea ochilor, etc.) ; topografia cefaleei ; caracterul acesteia : cefalee continuă sau paroxistică, aspect pulsatil etc. ; frecvenţa episoadelor ; durata cefaleei ; intensitatea durerii (percepţia durerii variază după personalitatea fiecărui individ) ; semne de însoţire (vizuale, digestive, etc.) ; efectele repaosului, somnului ; efectele medicamentelor.

Antecedentele personale pot fi utile pentru precizarea etiologiei cefaleei : traumatism cranian recent ; afecţiuni recente ale segmentului cefalic (sinuzită, otite, afecţiuni dento-maxilare, faciale, oculare) ; afecţiuni gastrointestinale, hepatobiliare ; tulburări matabolice (hipoglicemie, hipocalcemie).

Antecedentele heredo-colaterale pot fi semnificative : migrena prezentă la alţi membri ai familiei.

II. Examenul clinic va cuprinde :

- **examenul clinic general**

- **examenul clinic al extremităţii cefalice** insistându-se pe : inspecţia şi palparea epicraniului, examenul punctelor sinusale, punctelor de emergenţă ale nervilor cranieni, examenul dento-maxilar, examenul maselor musculare, examenul arterei temporale, măsurarea perimetrului cranian ; semnele meningiene (rigiditatea cefei, semnele Kernig, Brudzinski).

- se va completa cu **studiul limbajului** şi precizarea **nivelului de conştienţă**.

III. Examenele paraclinice

Alături de examenele paraclinice curente : hemoleucograma ; VSH ; ureea, acidul uric, creatinina ; probele hepatice ; bilanţul fosfocalcic - se vor recomanda alte investigaţii paraclinice în funcţie de orientarea etiologică :

- Examene radiologice :
- Radiografia de craniu
- Radiografia sinusurilor feţei
- Radiografia coloanei cervicale
- ±Radiografia pulmonară
- Examen ORL
- Examen oftalmologic (acuitate vizuală, examenul fundului de ochi, tulburări de refracţie, paralizii oculomotorii, pareze ale acomodării)
- Examen LCR
- EEG
- Arteriografia cerebrală utilă în tumorile cerebrale se va face atunci când există suspiciunea clinică a unui angiom sau anevrism al vaselor cerebrale (mai ales în cefaleea rebelă la tineri)
- Tomografia computerizată
- Rezonanţa magnetică nucleară

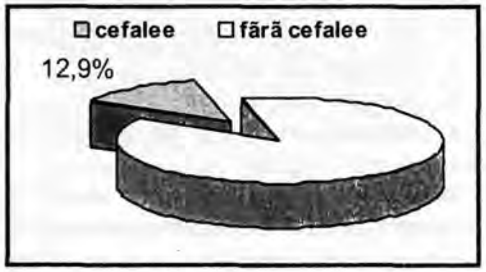


Fig. 1. Prevalenţa cefaleei

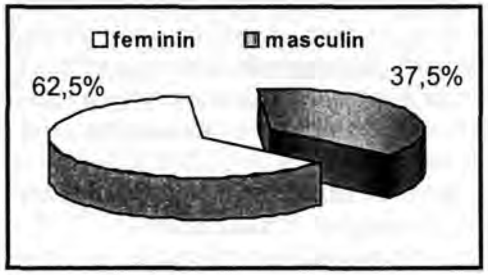


Fig. 2. Repartiţia cazurilor după sex

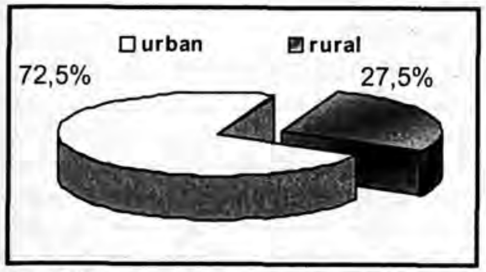


Fig. 3. Repartiţia cazurilor după mediul de viaţă

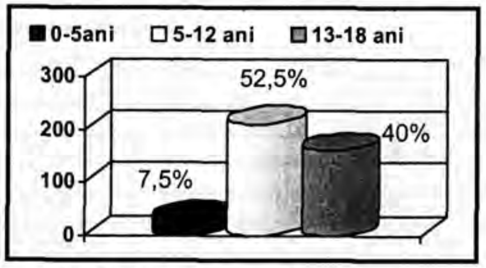


Fig. 4. Repartiţia cazurilor după vârstă

REZULTATE

Prevalenţa cefaleei în lotul studiat a fost de 12,9% (fig. 1).

Alţi autori (2) într-un studiu pe 1297 copii în vârstă de 7-14 ani au găsit o prevalenţă a cefaleei de 26%.

Metsahoukala et al. (3) consideră că prevalenţa cefaleei a crescut cu 40% în perioada 1972-1994.

Variaţiile mari ale prevalenţei cefaleei în diferite studii sunt determinate de diferenţele în ceea ce priveşte structura loturilor studiate, vârsta şi criteriile de diagnostic utilizate.

Din totalul cazurilor studiate 250 cazuri (62,5%) au fost de sex feminin şi 150 cazuri (37,5%) de sex masculin (fig. 2).

Majoritatea cazurilor - 290 cazuri (72,5%) au provenit din mediul urban faţă de 110 cazuri (27,5%) provenite din mediul rural (fig. 3) ; această distribuţie fiind probabil influenţată de posibilităţile de adresabilitate la medic mai mari în mediul urban.

Distribuţia pacienţilor după vârstă a arătat predominenţa vârstei de 5-12 ani (210cazuri - 52,5%) urmate de vârsta de 13-18 ani (160 cazuri - 40%) şi 0-5 ani (30 cazuri - 7,5%) (fig. 4).

Anamneza, examenul clinic şi examenele paraclinice au furnizat date importante privind etiologia cefaleei (tab. I).

Cefaleea de cauze intracraniene

Cefaleele determinate de cauze intracraniene sunt rare, în studiul nostru tumorile au reprezentat un procent de 0,5% şi hidrocefalia 0,25%.

Procesele expansive intracraniene constituie unele din cele mai grave cauze de cefalee cronică progresivă (4).

Tumorile cerebrale sunt adesea diagnosticate tardiv întrucât simptomatologia, deşi caracteristică (cefalee ce trezeşte bolnavul din somn ; localizare occipitală sau unilaterală ; vărsături în jet, fără greaţă, ce calmează cefaleea ; tulburări psihologice şi de comportament ; tulburări de vedere ; simptome neurologice focale ; bradicardie ; tulburări vegetative) este adesea incompletă şi se instalează lent în timp.

Cefaleea de origine oculară

În studiul nostru a reprezentat un procent de 13,25% fiind cel mai frecvent întâlnită la vârsta de 5-12 ani (7,5%) urmată de vârsta 13-18 ani (5,25%) (tab. I).

Se datorează contracţiei anormale a muşchilor intraoculari şi a celor extraoculari.

Cele mai frecvente cauze oculare sunt : tulburările de refracţie (hipermetropia ; miopia ; astigmatismul) ; anomalii ale convergenţei ; pareza acomodării ; paralizii oculomotorii.

Caracteristicile cefaleei sunt : apare mai frecvent seara şi este localizată supraorbitar sau retroorbitar.

Circumstanţele de apariţie cel mai frecvent incriminate sunt : vizionarea prelun-

TABELUL I

Repartiţia cazurilor după etiologie

	0 - 5 ani		5 - 12 ani		13 - 18 ani		Total
Tumori			2	0,5%			0,5%
Hidrocefalie			1	0,25%			0,25%
Traumatisme	10	2,5%	115	28,75%	60	15%	46,25%
Infecţii generale	8	2%	18	4,5%	10	2,5%	9%
Cauze oftalmologice	2	0,5%	30	7,5%	21	5,25%	13,25%
Cauze ORL	5	1,25%	12	3%	8	2%	6,25%
Aspect migrenoid			15	3,75%	25	6,25%	10%
Cefalee psihogenă			17	4,25%	26	6,5%	10,75%
Cefaleea de tensiune			10	2,5%	15	3,75%	6,25%
Alte cauze (anemie, hipoglicemie, spasmofilie, parazitoze intestinale)			10	2,5%	5	1,25%	3,75%

gită a programelor la televizor; lectura prelungită; iluminare necorespunzătoare; folosirea îndelungată a computerului; etc.

Cefaleea din afecţiuni ORL

A prezentat în studiul nostru o prevalenţă de 6,25% cu o repartiţie aproximativ egală pe toate categoriile de vârstă studiate (tab.I).

Cele mai frecvente cauze ORL au fost: sinuzitele; otitele; traumatismele; tumorile; bolile alergice.

Cefaleea prezintă unele caracteristici (5): localizată în regiunea frontală, frontoorbitală, temporoparietală sau occipitală; durere „surdă", persistentă, cu senzaţie de „cap plin"; cefalee mai intensă dimineaţa; se accentuează la aplecarea înainte.

Cefaleea cu caracter migrenoid

Societatea internaţională pentru studiul cefaleei (International Headache Society - IHS) a propus în anul 1988 (6) criteriile de diagnostic ale acestui tip de cefalee: cefalee cu debut brusc, paroxistic; caracter pulsatil; intensitate moderată până la severă; cefalee unilaterală (dar poate fi bilaterală); se asociază cu: greaţă, vărsături, fotofobie.

Prevalenţa în studiul nostru a fost de 10% (tab. I), fiind mai frecventă la vârsta de 13-18 ani (6,25%).

În literatură prevalenţa migrenei variază între 2,7% şi 10% (această variaţie fiind determinată de anumite caracteristici ale lotului studiat) (7).

Cefaleea tip tensiune

Deşi literatura (8) citează acest tip de cefalee ca fiind una din cele mai comune tipuri de cefalee recurentă sau cronică în studiul nostru a reprezentat un procent mic din totalul cazurilor (6,25%) (tab. I).

Se produce datorită contracturii susţinute a muşchilor gâtului şi regiunii occipitale.

Caracteristicile acestui tip de cefalee sunt definitorii pentru diagnostic: nu se asociază cu greaţă, vărsături, fotofobie; durata cefaleei: 30 min - 7 zile; localizare bilaterală, tensiune a muşchilor cefei şi a muşchilor scalpului; activitatea fizică nu agravează cefaleea; frecvenţa şi intensitatea sunt legate de factori psihologici; cefaleea apare la sfârşitul zilei; poate fi asociată cu: efort ocular, stress, nemulţumiri cotidiene.

Cefaleele psihogene

Prevalenţa acestui tip de cefalee a fost de 10,75% (tab. I).

Acest tip de cefalee se caracterizează prin: instalare progresivă în cursul zilei; localizare difuză; intensitate moderată; are senzaţie de cap „greu"; evoluţia: mai multe zile sau săptămâni

Anamneza poate evidenţia: dificultăţi şcolare; dificultăţi familiale; tulburări ale somnului; anxietate; stare depresivă.

Cefaleele non-lezionale de cauză extracraniană

Cefaleele în contextul infecţiilor generale au avut o prevalenţă de 9% (tab. I). Cefaleele în contextul hipoglicemiilor, anemiei, spasmofiliei, parazitozelor intestinale au prezentat o prevalenţă de 3,75% (tab. I).

Cefaleea post traumatică

Cea mai frecventă etiologie a cefaleelor în studiul nostru au reprezentat-o traumatismele craniene ce au prezentat o prevalenţă de 46,25% (tab. I).

În aceste cazuri cefaleea se datorează fie unui edem cerebral generalizat sau focal sau unei sângerări: *hematomul extradural şi hematomul subdural*. Anamneza este foarte importantă pentru precizarea unui traumatism în antecedentele recente.

Hematomul extradural este precoce, este determinat de o ruptură a arterei meningee mijlocii.

Se manifestă prin: sindrom de hipertensiune intracraniană acut (cefalee, vărsături, bradicardie, tulburări neuropsihice); semne de localizare controlaterală (hemiplegie), cu evoluţie către somnolenţă, comă.

Semnele clinice apar după un interval liber de la producerea traumatismului.

Hematomul subdural cronic

Se manifestă tardiv după 1-2 luni de la traumatismul care poate fi uneori minim cu: cefalee profundă, persistentă, unilaterală sau generalizată ce poate evolua lent şi progresiv realizând sindromul de hipertensiune intracraniană.

Cefaleea postcomoţională: este o tulburare vasculară.

Se manifestă cu: cefalee în regiunea cervico-occipitală sau la nivelul vertexului; astenie; iritabilitate; imposibilitatea de a se concentra; zgomote şi vâjâieli în urechi; tulburări vizuale (oboseală rapidă la citit). Aceste tulburări sunt accentuate de emoţii, oboseală fizică sau intelectuală şi calmate de repaus.

CONCLUZII

Cefaleele sunt fenomene care în majoritatea cazurilor nu au o singură cauză, nu sunt rezultanta unui singur mecanism şi pot apare fie ca o boală individualizată (ex. migrena) fie ca simptom permanent sau trecător, dominant sau secundar al unei alte afecţiuni.

Diversitatea tipurilor de cefalee se explică pe de o parte prin complexitatea şi varietatea modificărilor tisulare şi a mecanismelor fiziopatologice şi pe de altă parte prin caracteristicile individuale ale factorilor de conştienţă: reacţia emoţională, corporeală şi de comportament faţă de durere.

Fiind expresia unor perturbări, a unor leziuni cerebrale sau extracerebrale asociată adesea cu o simptomatologie polimorfă şi neconcludentă diagnosticul etiologic al cefaleei necesită aproape fără excepţie o abordare multidisciplinară.

Studiul confirmă benignitatea etiologică a cefaleei în general şi prognosticul favorabil al acestei afecţiuni.

BIBLIOGRAFIE

1. Meilă P. Cefaleea şi migrena. In: Meilă P, Milea Şt editors. *Tratat de Pediatrie.* vol. VI. Bucureşti: Ed. Medicală 1988, 180-186.
2. Carlsson J. Prevalence of headache in schoolchildren. Relation to family and school factors. *Acta Paediatr* 1996; 85: 692-696.
3. Metsahonkala L, Sillanpaa M, Tuominen J. Headache diary in the diagnosis of the childhood migraine. *Headache* 1997; 37: 240-244.
4. Arseni C, Oprescu I. *Cefalgiile şi migrenele.* Bucureşti: Ed. Academiei, 1985, 32-37.
5. Sarafoleanu C. Cefaleea cronică de origine rinosinusală. *Respiro* 2000; 2: 16-18.

6. *** International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders cranial neurologia and facial pain. *Cephalalgia* 1988 ; 8 : 1-96.
7. Annequin D, Tournaire B, Massiou H. Migraine and headache in childhood and adolescence. *Pediatr Clin N Am* 2000 ; 47 (3) : 617-631.
8. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D et al. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998 ; 279 : 381-383.

NOUTĂŢI

TRATAMENTUL CU PANTOPRAZOL REDUCE MĂRIMEA ULCERULUI ESOFAGIAN DUPĂ LIGATURA VARICELOR ESOFAGIENE

Bandarea endoscopică a varicelor esofagiene este metoda de elecţie în tratarea şi prevenirea sângerării variceale. Efectele adverse ce apar sunt : hemoragia, durerea toracică, disfagia şi odinofagia. Inhibitorii de pompă de proton scad incidenţa efectelor adverse post bandare variceală endoscopică. Studiul îşi propune să demonstreze eficacitatea tratamentului cu pantoprazol în prevenirea efectelor adverse după ligatură. Subiecţilor li s-a administrat i.v. 40mg pantoprazol după bandare şi 40mg p.o. timp de 9 zile. Lotul de control a primit placebo i.v. şi oral. Au fost monitorizate durerea toracică, disfagia, pirozisul. Endoscopia de control s-a efectuat la 10-14 zile după procedură cu urmărirea numărului şi dimensiunilor ulcerelor. 44 de pacienţi au fost luaţi în studiu dar doar 42 au urmat protocolul complet. Numărul ulcerelor a fost similar în ambele loturi dar dimensiunile leziunilor au fost mai mici în lotul cu pantoprazol (37mm2 vs. 82mm2, $p<o,1$). Durerea toracică, disfagia şi pirozisul au fost similare la ambele loturi. În concluzie, administrarea pantoprazolului după bandarea endoscopică a varicelor esofagiene scade semnificat diametrul ulcerelor postbandare. Numărul ulcerelor şi simptomatologia sunt similare la ambele loturi (Shaheen NJ, Stuart E, Schmitz SM et al. Pantoprazole reduces the size of postbanding ulcers after variceal band ligation : A randomozed, controlled trial. *Hepatol* 2005 ; 41 : 588-594).

Irina Ciortescu

VARIAŢIA CIRCANUALĂ A APARIŢIEI ŞI RECĂDERILOR SINDROMULUI NEFROTIC CORTICOSENSIBIL

Sindromul nefrotic idiopatic este cea mai comună formă de sindrom nefrotic la copii, dar se cunoaşte încă destul de puţin despre etiologia acestei boli. În încercarea de a progresa în misterele etiologiei sindromului nefrotic corticosensibil (SSNS), un grup de medici japonezi au studiat modelul circanual al episodului iniţial şi al recăderilor. Între 1986 şi 2003, au analizat un grup de 45 copii cu SSNS care au manifestat 43 recăderi în această perioadă. Episodul iniţial a manifestat o variaţie circanuală semnificativă, cu un „peak" autumnal, atât după testul Roger cât şi după testul Freedman, iar modelul circanual a fost şi mai evident la pacienţii cu nivel seric crescut de IgE. Evaluarea cronologică prin metoda analizei Fourier a relevat clar un model circanual. Prin contrast, recăderile SSNS au relevat un „peak" în timpul primăverii, care a reprezentat rezultatul frecvenţei mari a infecţiilor respiratorii din luna ianuarie. Aceste rezultate sugerează că variaţie circanuală a episoadelor iniţiale de SSNS pot fi asociate cu predispoziţia alergică, în timp ce recăderile urmează modelul circanual determinat de infecţiile respiratorii (Toyabe S, Nakamizo M, Uchiyama M, Akazawa K. Circannual variation in the onset and relapse of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Ped Nephrol* 2005 ; 20 (4) : 470-473).

Mihaela Munteanu

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ARTICOLE ORIGINALE**

TULBURĂRI DE RITM CARDIAC IN INTOXICAŢIA CU ANTIDEPRIN LA COPIL

Violeta Ştreangă[1], N. Nistor[1], A.G. Dimitriu[1], Fl. Cristogel[1], Cristina Jităreanu[1], Mariana Frasin[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Pediatrie
Spitalul de Copii "Sf. Maria"
2 Explorări Funcţionale

CARDIAC DISRRHYTHMIA IN AMITRIPTYLINE POISONING IN CHILDREN (Abstract) : Amitriptyline (Antideprin) determines severe intoxications, especially because of its cardiac side effects. **Method** : We studied 8 children (2–14 years old) admitted with signs of amitriptyline intoxication. **Results** : The clinical picture revealed altered general status, generalized hypertonia, arterial hypotension up to collapse, midriasis, coma and cardiac arrhythmia. ECG monitorisation showed ventricular premature beats, isolated, couplets and triplets, ventricular tachycardia and torsade des points, severe ventricular repolarisation disturbances with diffuse subendocardial ischemia. The treatment consisted in : gastric lavage with activated charcoal, alkalinisation with sodium bicarbonate, antiarrhythmic drugs and sustained vital functions. All cases recovered in 4–6 days. **Conclusion** : The severity of amitriptyline intoxication requires continue clinical and ECG monitorisation, for early detection of some life threatening cardiovascular events. Thus, the treatment will be started early and will alleviate the severe prognosis of this intoxication. **Key words** : AMITRIPTYLINE POISONING, CARDIAC ARRHYTHMIA, CHILDREN

Antideprinul, medicament din clasa antidepresivelor triciclice, este folosit la adult în terapia stărilor depresive, dar a fost mult timp folosit şi la copil pentru tratamentul enurezisului. El este responsabil de intoxicaţii grave la copil, mai ales datorită efectelor cardiovasculare.

Cardiotoxicitatea majoră a antidepresivelor triciclice se datoreşte efectelor lor quinidine-like : blochează canalele rapide de sodiu, încetinind faza 0 a depolarizării sistemului His-Purkinje şi a miocardului (1).

Lucrarea are ca scop prezentarea principalelor aspecte clinice, electrocardiografice (ECG) şi terapeutice ale aritmiilor survenite în cursul intoxicaţiei cu antideprin la copil.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat asupra a opt copii cu vârsta cuprinsă între 2 şi 15 ani, internaţi în Compartimentul de Terapie Intensivă al Clinicii I Pediatrie în perioada 1994 - 2003, cu intoxicaţie cu antideprin. Pacienţii au beneficiat de examen clinic complet, ECG şi monitorizare continuă minim 4-5 zile.

REZULTATE

Examenul clinic la internare a evidenţiat : stare generală gravă (8 cazuri), hipertonie generalizată (7 cazuri), convulsii (5 cazuri), midriază (4 cazuri), comă (3 cazuri), hipotensiune arterială (5 cazuri) până la colaps (2 cazuri), sindrom piramidal (7 cazuri), aritmii cardiace (7 cazuri).

ECG şi monitorizarea electrocardioscopică au decelat următoarele aspecte:

- tahicardie sinusală – efect anticolinergic al drogului (toate cazurile);
- creşterea excitabilităţii miocardice: extrasistole ventriculare izolate şi în salve (7 cazuri), perioade de tahicardie ventriculară (4 cazuri) şi torsadă a vârfului (2 cazuri)
- modificarea conducerii atrioventriculare şi intraventriculare: lărgirea şi deformarea complexelor QRS (4 cazuri), modificări ale repolarizării ventriculare cu subdenivelarea segmentului ST şi semne de ischemie subendocardică (5 cazuri). Într-un singur caz s-a evidenţiat aspect ECG particular şi deosebit de sever: complexe QRS mult lărgite şi deformate, subdenivelare mare ST cu înglobarea undei T, totul luând un aspect sinusoidal (fig. 1).

Tratamentul aplicat a constat în:

- spălătură gastrică cu cărbune activat (efectuată pe sonda de intubaţie la cele 3 cazuri cu comă) şi introducerea de cărbune activat endogastric, repetată la 4-6 ore;
- rehidratare parenterală;
- administrarea de bicarbonat de sodiu 14‰ 1-2 mEq/kg corp;
- terapie antiaritmică;
- susţinerea funcţiilor vitale.

Evoluţia a fost favorabilă la toate cazurile într-un interval de 4-6 zile, cu normalizarea examenului clinic şi ECG.

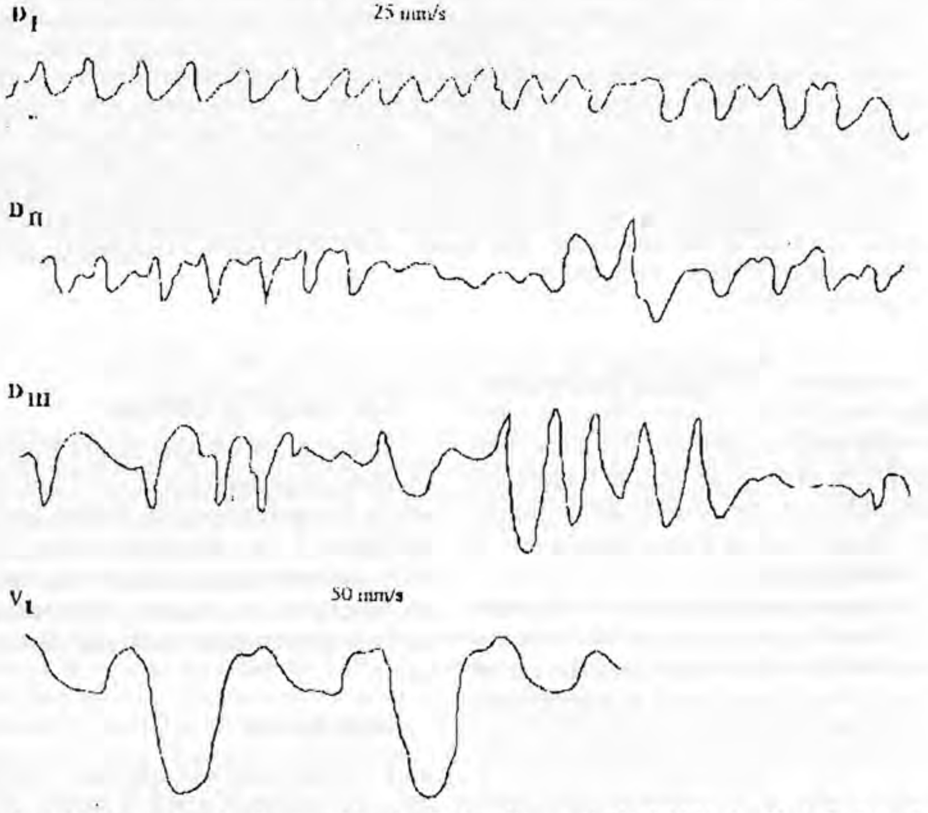


Fig. 1. A.M. 4 ani. Intoxicaţie cu antideprin. Tahicardie ventriculară 160/min. Unda P absentă, QRS modificat, lărgit. Episod de torsadă a vârfului

DISCUŢII

În intoxicaţia cu antideprin, tulburările cardiovasculare sunt frecvente şi severe, moartea putând surveni prin tahiaritmii.

ECG este obligatorie pentru evidenţierea unor modificări care, în ordinea apariţiei, sunt următoarele (2): aplatizarea difuză a undei T; alungirea intervalului QT; lărgirea complexului QRS; prelungirea intervalului PR.

Durata intervalului QRS poate constitui un factor predictiv pentru apariţia disritmiilor cardiace (3):

- QRS sub 0,10 secunde: riscul de aritmii sau convulsii este neglijabil;
- QRS cuprins între 0,10 – 0,16 secunde: 33% dintre pacienţi vor dezvolta convulsii şi 14% aritmii cardiace; creşte riscul de comă, intubaţie şi hipotensiune arterială;
- QRS peste 0,16 secunde: 50% dintre pacienţi vor dezvolta aritmii ventriculare.

În afara măsurilor generale, în toate cazurile s-a utilizat bicarbonatul de sodiu, alcalinizarea fiind esenţială pentru prevenirea şi combaterea tulburărilor cardiovasculare. După oprirea administrării de bicarbonat pacientul trebuie supravegheat în continuare, deoarece uneori tulburările de ritm cardiac pot reapare ulterior, situaţie în care se repetă administrarea acestuia pentru menţinerea pH-ului între 7,45-7,55 (4).

În disritmiile rezistente la administrarea de bicarbonat s-a utilizat lidocaina intravenos, în doză de 1 mg/kg corp, repetată în cazul tahicardiei ventriculare (3-4 administrări); în 3 cazuri lidocaina a fost administrată în perfuzie continuă, în doză de 1 mg/kg corp/oră. În 4 cazuri în care lidocaina a fost ineficientă s-au utilizat betablocante (propranolol), cu evoluţie favorabilă, fără a apărea hipotensiune arterială.

Pentru tratarea aritmiilor care nu se remit la administrarea de bicarbonat de sodiu recomandările sunt următoarele (5): de elecţie - lidocaina; antiaritmicele din clasa Ia, Ib şi III sunt contraindicate; betablocantele sunt formal contraindicate deoarece pot precipita apariţia hipotensiunii arteriale iar fenitoina trebuie evitată, putând precipita apariţia de tahiaritmii.

CONCLUZII

Severitatea manifestărilor cardiovasculare din intoxicaţia cu antideprin impune monitorizare clinică, ECG şi electrocardioscopică chiar din momentul internării, pe o perioadă de minim 4-5 zile. Monitorizarea cardiacă (în special a duratei QRS) permite predicţia apariţiei sau decelarea precoce a unor tahiaritmii grave care necesită aplicarea de urgenţă a unor măsuri terapeutice complexe, ce pot ameliora prognosticul rezervat al acestei intoxicaţii.

BIBLIOGRAFIE

1. Thanacoody HKR, Thomas SHL. Antidepressant poisoning. *Clin Med* 2003; 3: 114-118.
2. Buckley NA, Chevalier S, Ledischke IA, O'Connell DL, Leich J, Pond SM. The limited utility of electrcardiography varibles used to predict arrhythmia in psychotropic drug overdose. *Crit Care* 2003; 7: 101-107.
3. Thomas SHL, Fischer S. Accuracy of diagnosis of QRS interval prolongation in tricyclic antidepressant poisoning. *J Clin Toxicol* 2003; 41: 547-550.
4. Blackman K, Brown SGA, Wilkes GJ. Plasma alkalinisation for tricyclic antidepressant toxicity: a sistematic review. *Emerg Med Australasia* 2001; 13 (2): 204-207.
5. Shannon M, Liebelt EL. Toxicology rewiews: targeted management strategies for cardiovascular toxicity from tricyclic antidepressant overdose: the pivotal rol for alkalinisation and sodium loading. *Pediatr Emerg Care* 1998, 14: 293-298.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **CAZURI CLINICE**

LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC CU DEBUT NEUROLOGIC ŞI SINDROM ANTIFOSFOLIPIDIC SECUNDAR. CAZ CLINIC

Corina Dima-Cozma[1], G.I. Pandele[1], Elena Rezuş[2],
Aurora Constantinescu[3], Maria Sultana Mihailovici[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Generală
1 Clinica a VI-a Medicală
2 Clinica de Reumatologie
3 Clinica de Neurologie
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
4 Disciplina de Morfopatologie

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH NEUROLOGIC ONSET AND SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. A CASE STUDY (Abstract): A 39-years-old woman was admitted to our hospital with musculoskeletal complaints (myalgias and symmetric arthralgias in proximal interphalangeal, metacarpophalangeal joints of the hands and in knees), systemic symptoms like fever, fatigue, malaise and a six months previous history of a transient ischemic attack. The presence of antibodies to double-stranded deoxynucleotidacid (DNA) and antiphospholipid antibodies led to the diagnosis of systemic lupus erythematosus with secondary antiphospholipid syndrome. Cerebral infarction develops significantly more often in patients with lupus and antiphospholipid antibodies, but other clinical syndromes are associated with lupus anticoagulant: cognitive dysfunction, seizures, polyneuropathy, aseptic meningitis, myelopathy. **Key words**: SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME, SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK

Implicarea neurologică a bolii lupice poate realiza procente de până la 60% după diverse statistici, spectrul manifestărilor clinice fiind reprezentat în primul rând de perturbarea funcţiilor cognitive şi afectiv-emoţionale, sindroame epileptice şi cefalalgice trenante, polineuropatie, boală cerebrovasculară dar şi cazuri sporadice de sindroame demielinizante sau sindroame confuzionale acute, forme cronice sau fulminante de mielopatie sau meningită aseptică (1). Vasculita lupică şi boala cerebrovasculară tromboembolică sunt formele principale de expresie etiopatogenică (2). În prezent, numeroase studii au demonstrat că ocluzia arterială şi tromboza venoasă au un corespondent esenţial în sindromul antifosfolipidic secundar ce poate însoţi evoluţia bolii lupice (3). Importanţa sindromului antifosfolipidic în determinismul neurologic al bolii lupice este susţinută de cel puţin 2 argumente experimentale:

- ischemia cerebrală este cea mai frecventă expresie a trombozei arteriale la pacienţii cu lupus şi anticorpi antifosfolipidici (4);
- o metaanaliză a lui Love şi Santoro, bazată pe exploatarea a 29 de studii, demonstrează o frecvenţă crescută a anticorpilor antifosfolipidici în lupus (34% pentru anticoagulantul lupic şi 44% pentru anticorpii anticardiolipină) (5).

PREZENTAREA CAZULUI

În Clinica a VI-a Medicală a Spitalului de Recuperare Iaşi a fost investigat cazul pacientei M. P., în vârstă de 39 de ani, provenind din mediul urban, infirmieră, fără a fi expusă la noxe biochimice sau la consum cronic tabagic şi etanolic, care se internează pentru astenie fizică marcată, sindrom febril prelungit, mialgii, accentuate progresiv în luna precedentă internării, dureri articulare simetrice (predominant umeri, genunchi, articulaţii metacarpofalangiene, interfalangiene proximale şi distale mâini).

Precedând cu aproximativ 6 luni internarea actuală, anamneza consemnează existenţa unui diagnostic de hemipareză faciobrahială dreaptă regresivă. Pacienta provine dintr-o familie fără încărcătură heredocolaterală semnificativă (tatăl 65 de ani şi mama 60 de ani, fără afecţiuni deosebite), a avut doar 2 sarcini necomplicate, finalizate prin naştere naturală (al doilea copil cu greutatea la naştere de 4950 grame) şi nu a prezentat alte antecedente personale patologice, cu excepţia episodului neurologic. Valorile tensionale au fost normale.

Starea la internare este dominată de astenia fizică importantă, sindromul febril, mialgiile şi poliartralgiile aproape generalizate. Examenul clinic relevă: pacientă supraponderală (indice de masă corporală 29 kg/m^2), tegumente uşor palide dar fără erupţii sau alte leziuni cutanate, tumefiere locală şi impotenţă funcţională la nivelul articulaţiilor interfalangiene distale şi proximale, genunchi, umeri, tensiunea arterială cu valori normale pe tot parcursul internării. La examenul neurologic se constată sechele uşoare după hemipareza dreaptă, fără alte elemente noi.

Explorările bio-imunologice pun în evidenţă următoarele modificări:

- sindrom anemic uşor (globule roşii 3 750 000/mm^3, hematocrit 36%), valori normale ale leucocitelor (7800/mm^3) şi trombocitelor (215 000/ mm^3);
- sindrom inflamator: viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) 64 mm/1h, prezenţa proteinei C reactive (PCR);
- alungirea timpului parţial de tromboplastină activată (APTT) la 48 secunde (normal 20-40 secunde) a ridicat suspiciunea sindromului antifosfolipidic asociat;
- sindromul imunologic cu profilul următor: la imunodifuzie valori normale ale imuglobulinelor A şi M, dar crescute ale imunoglobulinelor G (2340 mg/dl), prezenţa factorului reumatoid şi a celulelor lupice (3%), absenţa crioglobulinelor, fracţiunea C_3 a complementului în limite normale (102 mg/dl, valori normale 55-120 mg/dl) iar C_4 scăzut (16,8 mg/dl, valori normale 20-50 mg/dl), titrul anticorpilor c-ANCA şi p-ANCA în limite normale (p-ANCA 3,6 U/ml, normal < 6U/ml, c-ANCA 4,5 U/ml, normal < 10U/ml), prezenţa anticorpilor antifosfolipidici 1,98 U/ml (pozitiv peste 1,4 U/ml) şi un titru foarte mare al anticorpilor anti-ADN dublu catenar (872,3 UI/ml, valori normale < 40 UI/ml);
- creatinfosfokinaza, determinată în mod repetat datorită durerilor musculare intense, s-a menţinut în limite normale;
- ca markeri de hepatită virală s-au determinat antigenul HBs şi anticorpii anti virus hepatic C, care au fost negativi.

Investigarea aparatelor renal (sumar urină, test Addis, uree, creatinină, acid uric, clearance de creatinină), cardiovascular şi pulmonar nu a obiectivat modificări patologice.

Artralgiile persistente şi simetrice la nivelul umerilor, genunchilor şi articulaţiilor interfalangiene proximale şi metacarpofalangiene şi artritele cu redoare matinală şi tumefacţie au ridicat problema diagnosticului diferenţial cu poliartrita reumatoidă, mai ales în condiţiile pozitivităţii factorului reumatoid. Examenul radiologic a relevat osteoporoză pătată neomogenă la nivelul ambelor articulaţii ale pumnului, dar fără modificarea spaţiilor articulare şi fără ero-

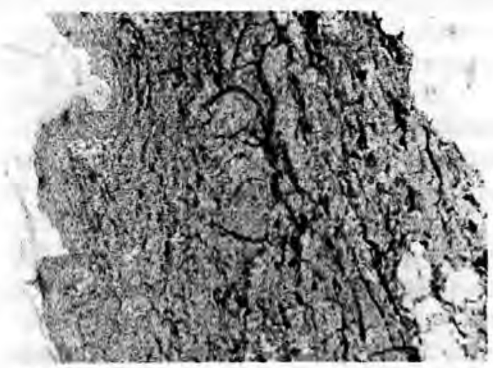


Fig. 1. Aspect microscopic al tegumentului

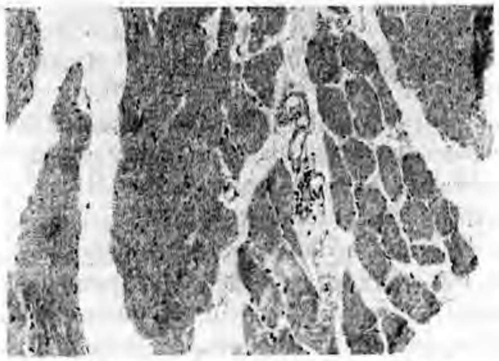


Fig. 2. Biopsie musculară - infiltrat inflamator mononuclear perivascular

ziuni, articulaţiile umerilor şi coatelor de aspect normal.

Explorările au fost completate de biopsia musculo-cutanată: epiderm atrofic, inegal, cu zone subţiri şi rectilinii, densificarea dermului, ţesut adipos scăzut în jurul glandelor sudoripare, limita derm-hipoderm rectilinie (fig. 1), uşoară inegalitate a fibrelor musculare, infiltrat inflamator mononuclear discret perivascular (fig. 2).

Diagnosticul pozitiv de lupus eritematos sistemic a fost susţinut prin prezenţa a cel puţin 4 criterii dintre cele recomandate de Asociaţia Americană de Reumatologie: artrita neerozivă a mai mult de 2 articulaţii periferice, afectare neurologică, anticorpi anti-ADN dublu catenar în titru mare, anemie, celule lupice. Scăderea complementului seric şi aspectul biopsiei musculo-cutanate sunt argumente suplimentare pentru susţinerea diagnosticului.

Determinarea anticorpilor antifosfolipidici ne-a fost sugerată de antecedentele neurologice ale bolnavei, accidentul ischemic tranzitor, deşi la un interval liber de aproximativ 6 luni, susţinut prin computertomografie. La debutul deficitului motor computertomografia descoperea o zonă discret heterodensă în polul temporal stâng, cu regresiune spontană la interval de o săptămână. Antecedentele neurologice şi creşterea titrului anticorpilor antifosfolipidici au susţinut prezenţa sindromului antifosfolipidic secundar.

Principalele supoziţii de diagnostic diferenţial au luat în discuţie, în afara poliartritei reumatoide, polimiozita, miastenia gravis, scleroza sistemică. Contraargumentele au fost reprezentate de aspectul biopsiei musculo-cutanate şi al radiografiei articulaţiilor mici ale mâinilor, absenţa sindromului Raynaud şi titrul mare al anticorpilor anti-ADN dublu catenar.

Având în vedere exprimarea clinică, cu manifestări generale severe la internare şi titrul mare al anticorpilor anti-ADN dublu catenar, s-a iniţiat terapia de fond cu prednison pe cale orală 1 mg/kg/zi şi azatioprină (Imuran) 2 mg/kg/zi, în asociere cu metilprednisolon în pulse-terapie 1000 mg/zi, 3 zile consecutiv. Starea clinică s-a ameliorat rapid, iar după prima lună titrul anticorpilor anti-ADN dublu catenar şi titrul anticorpilor antifosfolipidici s-a normalizat. Doza de iniţiere s-a scăzut lent până la obţinerea dozei de întreţinere şi, după primele 3 luni, s-a renunţat la pulse-terapie.

DISCUŢII

Ca manifestare autoimună secundară lupusului eritematos sistemic, sindromul antifosfolipidic este la originea a numeroase accidente ischemice tranzitorii, trombotice sau embolice. Levine şi colaboratorii publică exemplul unor pacienţi la care pozitivitatea anticoagulantului lupic determină dezvoltarea unor tulburări vizuale sau insuficienţă circulatorie vertebrobazilară prin hipercoagulabilitate şi tromboză (6).

Există şi cazuri în care ischemia cerebrală poate avea o cauză cardiogenică, leziunile valvulare cardiace, în special endocardita trombotică non-bacteriană putând fi incriminate în producerea unor embolii cerebrale. În cazul nostru, explorarea ecocardiografică a arătat un cord de dimensiuni normale, fără nici un fel de anomalii valvulare sau formaţiuni intracavitare (7).

Episodul neurologic, evaluat anamnestic, se află la un interval liber de aproximativ 6 luni de instalarea fenomenelor sistemice şi nu a fost urmat de alte recurenţe. Vârsta relativ tânără a pacientei, absenţa antecedentelor heredo-colaterale, lipsa unor factori de risc precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia, fibrilaţia atrială, leziunile cardiace valvulare endocarditice sau aterosclerotice, evoluţia autolimitată a fenomenelor neurologice sunt argumente pentru relaţia de cauzalitate dintre anticoagulantul lupic şi ischemia cerebrală.

Anticorpii antifosfolipidici, cu cele 2 componente clasice, anticorpii anticardiolipină şi anticoagulantul lupic, pot fi prezenţi la aproximativ 50 % dintre pacienţii cu lupus eritematos sistemic. Aceştia sunt unanim incriminaţi în dezvoltarea unei stări protrombotice prin interacţiunea cu activarea plachetară şi generarea trombinei. De asemenea, anticorpii sunt incriminaţi în evoluţia mai accelerată a aterosclerozei, la nivelul arterelor craniene şi extracraniene, în lupus (4,8).

Cercetări actuale admit că ischemia indusă prin anticoagulantul lupic poate fi recurentă, evidentă clinic sau silenţioasă. Recurenţa după un prim episod ichemic cerebral este de aproximativ 20 %. În cazul ischemiei silenţioase, sindroamele demenţiale sau migrenoase pot fi primele manifestări cerebrovasculare. În prezenţa anticorpilor antifosfolipidici, este posibil ca activarea funcţiilor plachetare şi sinteza de prostaglandine să conducă la stimularea unor chemoreceptori ai endoteliului vascular, cu rol în patogenia migrenei (9).

Răspunsul terapeutic al pacientei a fost rapid şi favorabil prin imunosupresie cu prednison şi azatioprină. Riscul recurenţei trombozei a fost diminuat prin introducerea tratamentului anticoagulant cu acenocumarol în doze utile menţinerii unui INR între 2 şi 3 şi a fost reconsiderat după primele 6 luni de terapie, în condiţiile normalizării statusului imunologic. Pe tot parcursul tratamentului valorile INR au fost atent monitorizate, având în vedere interacţiunea dintre anticoagulant şi azatioprină, prin influenţarea inducţiei enzimatice hepatice (10).

CONCLUZII

Stările de hipercoagulabilitate constituie un compartiment de modificări înnăscute sau dobândite care cresc riscul de tromboze arteriale sau venoase. Sindroamele antifosfolipidice primare sau secundare reprezintă cea mai frecventă cauză de hipercoagulabilitate dobândită. Anticoagulantul lupic este întâlnit cu o frecvenţă de peste 30 % pe parcursul evoluţiei colagenozei, ceea ce indică necesitatea cercetării sistematice a anticorpilor antifosfolipidici la pacienţii cu lupus. Cazul prezentat se particularizează prin absenţa oricăror leziuni cutanate şi prin debutul neurologic izolat, aparent fără legătură cu momentul apariţiei manifestărilor sistemice şi osteoarticulare. Apariţia unor episoade trombotice, mai ales recurente, la persoane tinere şi fără factori de risc tradiţionali, trebuie să constituie un argument solid în cercetarea unor stări de hipercoagulabilitate precum sindroamele antifosfolipidice primare sau secundare.

BIBLIOGRAFIE

1. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In : *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th edition. U.S.A. : The McGraw-Hill Companies, 2001, 1922-1928.
2. Amigo MC, Khamashta MA. Antiphospholipid (Hughes) syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am* 2000 ; 26 : 331-349.
3. Brey RL, Escalante A. Neurological manifestations of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1998 ; 7 : 67-69.
4. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes : a literature investigation. *Rheumatol* 2002 ; 41 : 619-630.
5. Love PE, Santoro SA. Antiphospholipid antibodies : Anticardiolipin and the lupus anticoagulants in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 682-684.
6. Levine SR, Crofts JW, Lesser GR, Floberg J, Welch KM. Visual symptoms associated with the presence of a lupus anticoagulant. *Ophthalmology* 1988 ; 95 : 686-687.
7. Ihara M, Tanaka H, Nishimura Y. Primary antiphospholipid syndrome with recurrent transient ischemic attacks : report of a case and its successful treatment. *Intern Med* 1998 ; 37 : 704-707.
8. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999 ; 353 : 1348-1353.
9. Levine SR, Joseph R, D'Andrea G, Welch KM. Migraine and the lupus anticoagulant. Case reports and review of the literature. *Cephalalgia* 1987 ; 7 : 93-94.
10. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F. Effect of azathioprine on the anticoagulant activity of warfarin in patients with the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 171-172.

NOUTĂŢI

MASA ANORMALĂ A VENTRICOLULUI STÂNG ŞI DISTENSIBILITATEA AORTICĂ LA COPIII DIALIZAŢI

Sunt numeroase exemple ca aceleaşi procese fiziopatologice care afectează funcţia cardiovasculară la adulţii cu boală renală în stadiu terminal (ESRD) funcţionează, în egală măsură, şi la copiii cu ESRD. La adulţii hemodializaţi (HD), este stabilită o corelaţie bună între masa ventircolului stâng (LVM) şi capacitatea de distensie a aortei (AD), ca marker al progresiei bolii cardiovasculare ; această corelaţie nu este încă bine stabilită la copii. Pentru acesta, în acest studiu retrospectiv, autorii au investigat unele aspecte ale afectării cardiovasculare (LVM, LVMI, AD) la copiii şi adolescenţii în ESRD, supuşi HD (n=9) sau dializei peritoneale (PD, n=9) şi au analizat relaţia între AD, LVM, LVMI, tensiunea arterială (BP) predialitică şi postdialitică şi factorii demografici. Atât LVM şi AD au fost semnificativ mai mari la populaţia dializată decât la lotul de control, provenit din dosarele aflate în evidenţa serviciului (P=0.015, P=0.001). LVM şi LVMI la copiii cu HD (92.9±83.7g, 80.1±31.1g/cm) nu au fost statistic deferite faţă de valorile obţinute la copiii cu PD (130.0±89.2g, 89.6±35.9 g/cm), (P=0.3, P=0.5). AD la copiii cu HD (2.2±0.55 cm^2 * dynes$^{-1*10^{-6}}$) a fost semnificativ mai mică decât la copiii cu PD (2.7±0.54 cm^2 * dynes$^{-1*10^{-6}}$), (P=0.01). Constatări acestui studiu confirmă studii anterioare care demonstrau că LVMI este mai mare la copiii dializaţi. Acest studiu demonstrează, de asemenea, ca rigiditatea vasculară anormală, definită de AD, este prezentă la aceşti copii. Gradul de rigiditate vasculară la copii hemodializaţi este mai mare decât la copii trataţi prin PD. Cu toate acestea, sunt necesare studii viitoare care să vizeze cum controlăm BP, uremia precum şi alţi factori care pot afecta statusul cardiovascular la copiii cu ESRD (Robinson RF, Nahata MC, Sparks E et al. Abnormal left ventricular mass and aortic distensibility in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 (1) : 64–68).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2005 – vol. 109, nr. 2

DIAGNOSTIC DIFICIL ÎNTR-UN CAZ DE CARCINOM EPIDERMOID PULMONAR

Monica Pop[1], Monica Goron[2], Milena Man[1], Ruxandra Râjnoveanu[1], Amalia Chiş[2], Daniela Gabor[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Iuliu Haţieganu" Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Pneumologie
2 Spitalul Clinic de Pneumologie "Leon Daniello" Cluj-Napoca

DIFFICULT DIAGNOSIS IN A CASE OF PULMONARY EPIDERMOID CARCINOMA (Abstract) : We present a case of a 66 years old male patient, from urban area, smoker for 54 years, without special antecedents, hospitalized in our service with a pulmonary right lower lobe abscess, whose onset was 4 months ago, persistent under treatment in another pneumology service. Clinical and radiological we suspected a pulmonary excavated right lower lobe neoplasia, but unsustained by fiberbronchoscopy and thoracic computer tomography. By this reason the patient underwent exploratory thoracotomy and the diagnosis was confirmed by the biopsy of the resected specimen : pulmonary epidermoid carcinoma. The short terme outcome was favourable. **Key words** : EPIDERMOID CARCINOMA, LUNG, EXPLORATORY THORACOTOMY

Pacientul P.P de 66 de ani, din mediu urban, mare fumător timp de 54 de ani, fără patologie pulmonară în antecedente se internează în serviciul nostru pentru : tuse seacă persistentă, opacitate excavată lob inferior drept (LID) prezentă peste 4 luni, scădere ponderală 4 kg cu apetit păstrat. Boala actuală a debutat afirmativ în urmă cu aproximativ 4 luni prin tuse seacă chinuitoare şi persistentă pentru care bolnavul se adresează medicului de familie, care recomandă radiografie pulmonară, suspicionându-se un abces pulmonar LID. Pentru acest motiv este internat timp de o lună în secţia pneumologie Sighet. A urmat tratament antibiotic nespecic, fără ameliorarea aspectului radiologic, iar tusea devine productivă. Este îndrumat la Spitalul de Pneumologie Baia-Mare, unde se efectuează tomografie computerizată toracică şi endoscopie bronşică, care susţin diagnosticul de abces pulmonar LID ; urmează tratament cu penicilină + gentamicină + metronidazol, cu păstrarea imaginii radiologice nemodificată ; apoi se instituie DOTS : HRZE 7/7 21 zile, fără confirmare bacteriologică ; aspectul radiologic nu suferă modificari semnificative.

În aceste condiţii se suspicionează un neoplasm LID excavat, bolnavul fiind trimis în serviciul nostru pentru investigaţii suplimentare în vederea stabilirii diagnosticului de certitudine.

Examenul obiectiv la internare relevă : stare generală bună, afebrilitate, stare de nutriţie precară, tegumente şi mucoase palide, ţesut celular subcutanat slab reprezentat, sistem ganglionar superficial nepalpabil, torace simetric, normal conformat, submatitate bazal dreapta, în rest sonor, vibraţii vocale diminuate bazal dreapta, murmur vezicular (MV) uşor înnăsprit bilateral, raluri crepitante şi subcrepitante bazal şi latero-toracic dreapta, AV=88/min ritmic, TA=140/90 mmHg, puls periferic palpabil bilateral, abdomen suplu, simetric, mobil cu respiraţia, nedureros la palpare, tranzit intestinal prezent, ficat la 1,5 cm sub rebord, splina nepalpabilă. Examinările de laborator evidenţiază: sindrom inflamator mult accentuat (VSH=65-117 mm/h, L=11.800/mmc), sindrom anemic (Ht=36%), examenul de spută pentru BAAR negativ. Radiografia pulmonară PA şi profil drept la internare (fig. 1, 2) relevă: formaţiune cavitară de cca 6 cm diametru, cu pereţi anfractuoşi de 1 cm, localizată la nivelul LID la limita S6/S9/S10, cu minim nivel hidro-aeric decliv. EKG: ritm sinusal, AV= 88/min, P-uri pulmonare. Probele funcţionale respiratorii evidenţiază: obstrucţie medie în perifere.

Întrucât aspectul CT mediastino-pleuropulmonare native şi cu contrast i.v efectuate la Baia-Mare a fost sugestiv pentru un proces septic abcedat LID, care nu a remis sub antibioterapie bine condusă, în serviciul nostru sunt reluate investigaţiile în scop diagnostic. Astfel endoscopia bronşică evidenţiază: traheea liberă, pintenele traheal normal, arborele bronşic stâng liber, congestie de mucoasă şi secreţii muco-seroase bazal dreapta, stenoză pe bronşia segment 7, 10 prin compresiune extrinsecă, în rest liber, cazul fiind operabil bronhologic. CT toracică efectuată după două luni de la prima examinare evidenţiază în segmentul IX (LID) o imagine inelară cu caractere de excavat de cca 6/5 cm, cu pereţi groşi de 1,1 cm, anfractuoşi şi mic nivel orizontal decliv, precum şi fină bronşie de drenaj, care porneşte din treimea inferioară a formaţiunii. În mediastin nu apar mase ganglionare semnificative (fig. 3, 4). Ficatul şi lojile suprarenale nu prezintă leziuni focale. Aspectul CT pledează pentru, probabil, chist hidatic suprainfectat, parţial evacuat.

În serviciul nostru se instituie tratament antibiotic şi simptomatic timp de două săptămâni cu evoluţie clinică favorabilă, însă staţionar radiologic (fig. 5, 6).

Formaţiunea vizibilă radiografic şi CT la nivelul lobului inferior drept nu este accesibilă examinării ecografice. Din acest motiv nu se poate tenta o puncţie biopsie transtoracică. Ecografia abdominală evidenţiază colecist fără calculi, ficat cu dimensiuni normale, hemangiom de 10 mm în segmentul VII, pancreas, splină, ambii rinichi de aspect normal, lojile suprarenale libere.

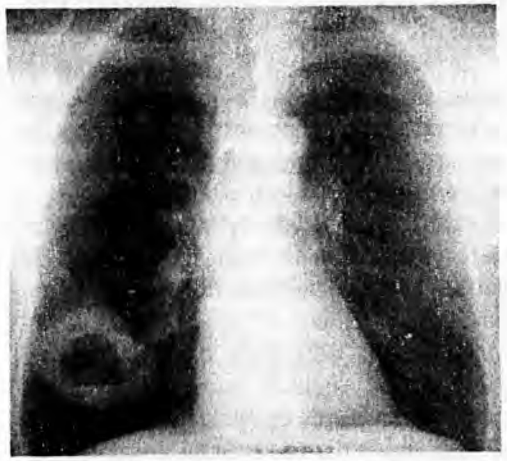


Fig. 1. Radiografie pulmonară PA la internare: formaţiune cavitară LID cu pereţi anfractuoşi şi nivel hidro-aeric decliv

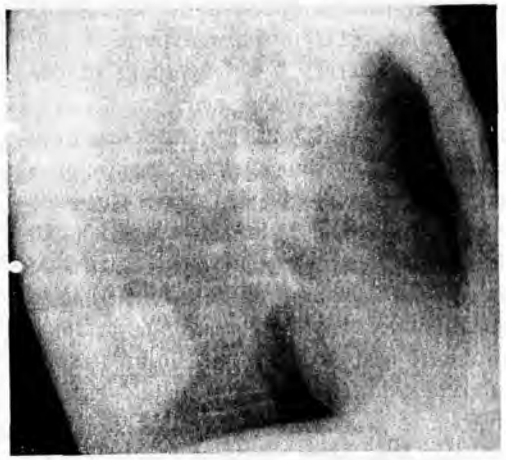


Fig. 2. Radiografie pulmonară profil drept

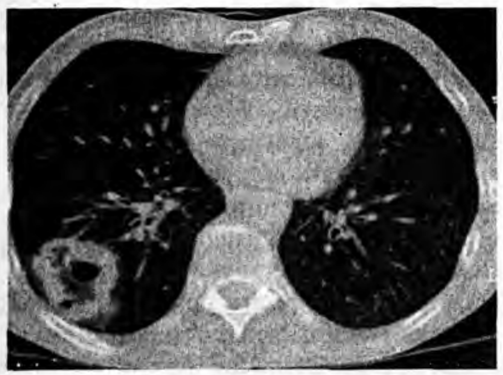


Fig. 3. CT toracică: a doua examinare: imagine inelară cu carater excavat 6/5 cm, cu pereţi anfracuoşi

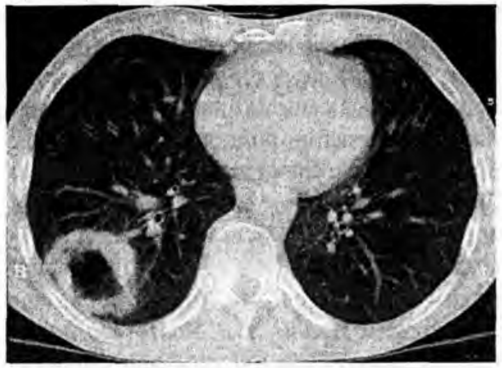


Fig. 4. CT toracică

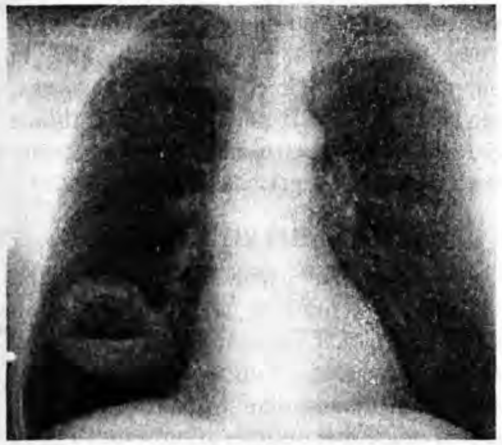


Fig. 5. Radiografie pulmonară PA după 2 săptămâni de tratament

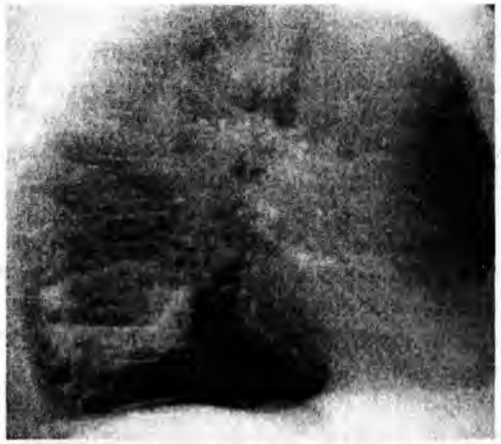


Fig. 6. Radiografie pulmonară profil drept

Clinic, biologic, radiologic, bronhoscopic şi computer-tomografic se suspicionează un neoplasm pulmonar LID excavat, motiv pentru care se transferă cazul în secţia chirurgie toracică în vederea toracotomiei exploratorii, stabilindu-se indicaţia chirurgicală de rezecţie pulmonară. Se intervine chirurgical în anestezie generală cu IOT. Intraoperator se evidenţiază o formaţiune tumorală LID segment VI, de cca 5 cm diametru, excavată central, cu conţinut lichidian (cca 20 ml) cu aspect purulent; formaţiunea tumorală este dezvoltată periferic şi corticalizată pe faţa costală a segmentului VI al LID. Se practică lobectomie inferioară dreaptă. Postoperator urmează tratament antibiotic (cefotaxim, ciprinol, metronidazol), tratament antialgic, antiiflamator, profilaxia TVP, fizioterapie şi aerosoli. Evoluţia postoperatorie este complicată de un sindrom febril prelungit de etiologie neprecizată, expansionare pulmonară bună, minimă colecţie pleurală în sinusul costodiafragmatic posterior drept, modificări radiologice postlobectomie inferioară dreaptă: diafragm ascensionat, spaţii intercostale înguste, mediastin discret deplasat spre dreapta; se puncţionează sub ghidaj ecografic un lichid serocitrin.

Examenul histopatologic relevă *macroscopic*: lob pulmonar de 15/14/5 cm care prezintă la nivelul pleurei o zonă de retracţie albicioasă iar pe secţiune o formaţiune tumorală de 5 cm diametru cu degenerare chistică centrală; *microscopic*: fragment de parenchim pulmonar cu numeroase placarde de carcinom scuamos keratinizant bine diferenţiat (G1), care se extind până în apropierea pleurei viscerale fără să o depăşească. Postoperator s-a stabilit diagnosticul pozitiv de: *Neoplasm bronho-pulmonar LID excavat stadiul IB* T_2*NoMo (tip carcinom scuamos keratinizant bine diferenţiat); hemangiom hepatic segment VII.*

DISCUŢII

Carcinomul scuamos reprezintă 30-40% din totalitatea neoplasmelor bronşice, are un timp de dublare între 90-130 de zile şi este localizat central în proporţie de 80%, spre deosebire de cazul prezentat cu localizare periferică. Este un cancer „dependent de tutun", pacientul nostru încadrându-se în acest tipar. Unele studii sugerează că rezultatele stopării fumatului se reflectă într-o scădere semnificativă a proporţiei carcinoamelor scuamoase. Aceste efect este mai marcat la marii fumători (1,2,3,4,5). Termenul de carcinom cu celule scuamoase este de preferat celui de carcinom epidermoid întrucât aceste tumori deseori nu produc keratină vizibilă. Într-un anumit sens, orice carcinom este scuamos, pentru că este o tumoră epitelială, are un citoschelet de prekeratină şi reacţionează cu acizii keratinici (3,6,7).

Se dezvoltă ca o formaţiune izolată, nodulară, rotundă în parenchimul pulmonar, similar cazului prezentat, sau ca tumoră intraluminală sau stenozantă în sistemul bronşic. Suprafaţa sa este sfărâmicioasă, uneori granulară şi, caracteristic, aparent uscată. Necroza tumorală, uneori vizibilă ca şi cavităţi largi este obişnuită în stadii avansate, deşi cazul prezentat a fost diagnosticat precoce în stadiul IB. Histologic se observă carcinom scuamos înalt, mediu şi slab diferenţiat. Tumora conţine stromă alcătuită în principal din colagen de tip I şi III (8). Conţinutul stromal descreşte cu scăderea diferenţierii. Expresia proteinelor citoscheletale, tonofilamentelor şi perturbarea keratinizării este corelată cu extensia diferenţierii. Imunohistochimic toate carcinoamele bronşice scuamoase reacţionează cu anticorpi citokeratinici. Predominanţa keratinei atipice pentru epiteliul scuamos este o trăsătură caracteristică pentru carcinomul scuamos pulmonar (6).

Un studiu efectuat pe 200 de cazuri de carcinom scuamos bine diferenţiat arată că metastazarea apare în aceleaşi organe ca în celelalte tumori pulmonare, doar cu o frecvenţă mai scăzută: 30% în ficat, 18% în suprarenală, 10% în SNC, 5% în pancreas, iar peste 50% au rămas localizate în torace (8). În cazul nostru nu au fost decelate metastaze loco-regionale sau la distanţă.

PARTICULARITATEA CAZULUI

Am prezentat cazul unui bărbat de 66 de ani, mare fumător, care a dezvoltat un cancer pulmonar „dependent de tutun", datorită prezentării clinico-radiologice particulare şi diagnosticului pozitiv extrem de dificil, după mai mult de 4 luni: localizarea periferică, forma excavată de prezentare radiologică care a sugerat un abces pulmonar ce a mascat neoplazia, starea generală bună a pacientului pe toată perioada investigaţiilor care, de asemenea a generat confuzie diagnostică. Computer tomografia toracică repetată nu a putut preciza diagnosticul de cancer pulmonar, punând problema unui abces sau a unui chist hidatic suprainfectat.

Deşi cazul nostru s-a prezentat ca un neoplasm excavat, datele din literatură corelându-l cu un stadiu avansat, nu s-au decelat metastaze loco-regionale sau la distanţă. Cu toate că formaţiunea tumorală excavată a fost localizată periferic nu a fost accesibilă examinării ecografice, eliminând posibilitatea obţinerii unui diagnostic prin puncţie biopsie transtoracică (9). Având localizare periferică, neoplazia nu a putut fi confirmată imagistic, motiv pentru care a fost necesară toracotomia exploratorie, soldată cu sancţiune terapeutică: lobectomie inferioară dreaptă. Evoluţia postoperatorie imediată a fost favorabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. Gherasim L. Tumorile bronho-pulmonare. In: *Tratat de Medicină Internă.* vol I. Bucureşti: Ed. Medicală, 2002, 437-441.
2. Ernst L, Muscal JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environmental Health Perspectives* 1995; 103 (suppl 8): 25-110.
3. Diamandidis D, Huber M, Pisters K. Non-small cell lung cancer. In: *Medical Oncology: A Comprehensive Review.* Houston: MD Anderson Cancer Center, 1997.
4. Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest* 2001; 120: 1577-1583.
5. Spivack SD, Hurteau GJ, Fasco MJ, Kaminsky LS. Phase I and II carcinogen metabolism gene expression in human lung tissue and tumors. *Clin Cancer Res* 2000; 9: 6002-6011.
6. Müller KM. Lung cancer: morphology. *European Respiratory Monograph* 2001; 17: 34-47.
7. Fishman AP. Pathology of carcinoma of the lung. In: *Pulmonary Diseases and Disorders.* 2nd ed. vol 4. McGraw Book Company Inc, 1988, 1913-1927.
8. Fisseler-Eckoff A, Snyder E, Achatzy R, Kunze W-P, Müller K-M. Stromal composition in bronchogenic carcinoma: morphometric structure analysis. *Thoracic Cardiovasc Surg* 1987; 35 (Suppl): 160-163.
9. LeChevalier B, Lyonnet D, Bejui F, Pasquier JM, Boniface E, Guerin JC. Transthoracic puncture and excavated pulmonary lesion. Diagnostic contribution and value of the extemporaneous cytologic test. *Rev Med Interne* 1989; 10 (1): 31-35.

NOUTĂŢI

EFECTUL CLOFIBRATULUI ÎN ICTERUL NOU-NĂSCUŢILOR LA TERMEN

Icterul este o afecţiune frecventă în perioada neonatală, iar în formele severe poate determina afectarea creierului chiar şi la nou-născuţii sănătoşi. Fototerapia rămâne tratamentul standard în hiperbilirubinemia neonatală, iar exsanguinotransfuzia este indicată pentru icterul sever când alte tratamente nu au dat rezultate. Clofibratul este un inductor al glucuronozil-transferazei care creşte conjugarea şi excreţia bilirubinei, fiind propus pentru creşterea eliminării bilirubinei la nou-născuţii cu hiperbilirubinemie. Scopul studiului a fost de a caracteriza efectul terapeutic al Clofibratului la nou-născuţii la termen cu icter non-hemolitic. Un numşr de 30 nou-născuţi au fost trataţi cu o singură doză orală de Clofibrat (100 mg/kg) şi fototerapie, iar alţi 30 nou-născuţi (grup de control) au primit numai fototerapie. Nivelurile serice ale bilirubinei totale la 12, 24 şi 48 ore au fost semnificativ mai mici în grupul tratat cu Clofibrat comparativ cu grupul de control. De asemenea, tratamentul cu Clofibrat a redus durata icterului şi a scăzut folosirea fototerapiei. Nu s-au observat efecte adverse. Cu toate că şi alţi agenţi farmacologici ca metaloporfirinele şi Sn-mesoporfirina sunt eficienţi în scăderea producţiei de bilirubină, aceştia nu sunt disponibili pentru folosirea de rutină, iar siguranţa lor trebuie confirmată prin folosirea lor pe scară largă. Astfel, Clofibratul rămâne astăzi singurul tratament farmacologic disponibil pentru tratamentul icterului neonatal (Mohammadzadeh A, Farhat Sh, Iranpour R. Effect of clofibrate in jaundiced term newborns. *Ind J Pediatr* 2005; 72 (2): 123-126).

Dana Teodora Anton

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

CHIRURGIE **ACTUALITĂŢI**

ACTUALITĂŢI ÎN TRATAMENTUL GLAUCOMULUI NEOVASCULAR

P.P. Vancea, A. Abu-Taleb
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica 1 Oftalmologie

ACTUALITIES IN NEOVASCULAR GLAUCOMA TREATMENT (Abstract): Neovascular glaucoma is divided in three clinical stages: rubeosis iridis, secondary open-angle glaucoma, and synechial angle-closure glaucoma. 36% of neovascular glaucomas occurs after central retinal vein occlusion, 32% after diabetic proliferative retinopathy, and 13% occurs after carotid artery obstructive. The key of success in the treatment of neovascular glaucoma is the early and rightly diagnosis, the treatment is aimed mainly at relieving pain, as the prognosis for maintaing visual function is extremely poor. The most important surgical procedures are trabeculectomy, artificial drainage shunts and cyclodistruction by transscleral diode laser. This essay presents a synthesis of modern principle data concerning neovascular glaucoma. **Key words**: PANRETINAL PHOTOCOAGULATION, TRABECULECTOMY WITH ANTIMETABOLITES, CYCLODISTRUCTION PROCEDURES, ENUCLEATION

Tratamentul glaucomului neovascular (GNV) se bazează pe următoarele principii:

- recunoaşterea neovascularizaţiei iriene (NVI) este elementul de bază, astfel încât tratamentul profilactic poate fi util înaintea închiderii unghiului camerular anterior (UCA) prin sinechii anterioare periferice (PAS) (1,2);
- dacă GNV este secundar ocluziei arterei carotide sau altor boli sistemice este importantă evaluarea şi tratarea bolii sistemice primare (3);
- cheia succesului tratamentului în glaucomul neovascular GNV este diagnosticul precoce şi corect.
- terapia poate fi preventivă şi curativă, medicală, chirurgicală sau combinată.

TRATAMENTUL PROFILACTIC

Panfotocoagularea retiniană cu laserul (PFC) în retinopatii diabetice (RPD), în formele ischemice de ocluzie de venă centrală a retinei (OVCR), precum şi în alte boli cu fenomene ischemice retiniene şi proliferare neoformativă, nu a făcut să dispară, dar a scăzut în mod simţitor numărul GNV: majoritatea bolnavilor trataţi au prezentat o îmbunătăţire a acuităţii vizuale (AV) (2,4), iar neovasele (NV) segmentului ocular anterior şi posterior de cele mai multe ori au regresat (5). În stadiul de glaucom cu unghi deschis şi în stadiul precoce de glaucom cu unghi închis PFC retiniană poate reduce presiunea intraoculară (PIO) crescută. În stadiul avansat cu PAS în UCA, PFC retinei poate elimina stimulul pentru NV, pregătind astfel ochiul pentru chirurgia filtrantă (3).

Chirurgia vitreo-retiniană si endolaser poate fi eficientă în profilaxia GNV.

Pentru prevenirea debutului RPD s-au încercat medicamente ce scad vâscozitatea sângelui şi cresc fluxul sanguin (ex.: Pentoxifilin), cele mai promiţătoare fiind inhibitorii aldoz-reductazei (Tolrestat) şi stabilizatorii membranei capilare (Doxium) (6).

TRATAMENTUL CURATIV

Tratamentul curativ vizează: A. tratamentul NVI; B. scăderea PIO; C. tratamentul în stadiul final al GNV.

A. Tratamentul NVI

1. PFC retiniană

Deoarece ischemia retiniană este factorul crucial în dezvoltarea NVI, terapia se orientează spre distrugerea retinei ischemice prin PFC. Când PFC retiniană s-a efectuat precoce în dezvoltarea NVI a existat o amplă regresie a NVI în OVCR (2) şi în RPD (7): în OVCR regresia NVI s-a realizat în 70% din cazuri când fotocoagularea FC a fost confluentă, 1200-1600 de impacte laser, iar normalizarea în 40% cazuri. PFC retiniană a produs regresia NVI şi a scăzut incidenţa GNV după ocluzia de arteră centrală a retinei (OACR) (8). Chirurgia filtrantă are o rată mai crescută de succes după PFC.

2. Crioablaţia retiniană

Ori de câte ori PFC retiniană este indicată, dar corneea, cristalinul sau vitrosul nu sunt transparente, nepermiţând o vizualizare adecvată, se optează pentru crioterapia panretiniană (9). Tehnica descrisă de Bergen şi Mignone (10) şi de May (11) implică: peritomie conjunctivală pe 360° cu izolarea celor 4 muşchi drepţi; cu ajutorul crioprobului cu diametrul = 2,5 mm se aplică primul rând imediat anterior de ecuator; 3 spoturi se plasează între fiecare muşchi drept; 2 rânduri de crioaplicaţii se plasează posterior de primul rând, astfel încât rândul al treilea este imediat în afara arcadelor vasculare majore; numărul total de aplicaţii este 32; sub directa vizualizare (probul având -70°C) se menţine în contact cu sclera timp de 5-10 secunde. La ochii fără potenţial vizual util se poate combina crioterapia panretiniană cu ciclocrioterapia, iar NVI şi PIO pot fi controlate simultan, cu toate că inflamaţia postoperatorie şi durerea pot fi severe. După crioterapie, PIO rămâne crescută 3-4 zile. Când există PAS, crioterapia nu mai poate normaliza PIO.

3. Vitrectomia prin pars plana cu sau fără lensectomie si endofotocoagulare retiniană se indică doar când există NVI cu PIO normală (12).

4. Fotocoagularea transsclerală cu laserul diodă determină regresia NVI 100%, iar în 60% scade PIO.

5. Goniofotocoagularea poate fi utilizată ca adjuvant la PFC retinei pentru reducerea NV din UCA, înainte ca acesta să fie închis prin PAS; scade riscul închiderii unghiului (13). În general însă, efectul este doar temporar (14).

6. Tratamentul medical

Înainte de a apărea glaucomul secundar cu unghi închis prin PAS, poate exista glaucomul secundar cu unghi deschis prin mecanism pretrabecular, membrana fibrovasculară ce blochează reţeaua trabeculară (RT). În acest caz medicamentele antiglaucomatoase standard pot fi eficiente în reducerea PIO: inhibitorii anhidrazei carbonice, substanţe osmotice, β-blocante, $\alpha 2$ adrenergice, reduc debitul umorii apoase (UA); pacienţii cu GNV deseori au inflamaţii intraoculare. Chiar când cauza principală este ischemia, se indică corticosteroizi (C.S.) topic. Dacă s-a făcut PFC retiniană se administrează topic atropină 1% de 2/zi pentru a reduce congestia oculară şi corticosteroizi de 4/zi pentru a reduce inflamaţia oculară (15). În general, distrugerea retinei ischemice determină regresia NVI. Când NVI este recentă, terapia ischemiei produce regresia NVI şi normalizarea PIO. Când NVI este veche cu PAS, poate apare doar regresia NVI fără scăderea PIO.

B. Reducerea PIO în stadiul de glaucom cu unghi deschis

Odată efectuată PFC retiniană, este necesară urmărirea în timp a regresiei NVI şi a inflamaţiei. După cel puţin o săptămână, dar de preferat la 3-4 săptămâni, se va opta între completarea PFC şi chirurgia filtrantă. În general capul nervului optic (CNO) în cazul ochilor cu GNV poate tolera PIO < 50 mmHg (16).

1. Tratamentul medicamentos

Tratamentul medicamentos vizează scăderea secreţiei UA prin administrarea topică de β-blocante, apraclonidină (utilizată pe termen scurt: zile, săptămâni), inhibitorii anhidrazei carbonice administraţi topic şi sistemic; acestea sunt benefice, dar deseori nu scad PIO la valori normale pe ochii cu unghi închis. Utili sunt şi agenţii hiperosmotici: Glicerol (oral), Manitol 20% 1-1,5 g/kgc (I.V.). Se indică precauţii suplimetare la persoanele cu hipertensiune arterială (HTA), la care hipervolemia indusă iatrogen poate crea reale probleme. Nu se vor administra prostaglandine (PG), deoarece întreţin inflamaţia, iar drenajul pe calea uveo-sclerală nu este eficient în GNV, pilocarpină, deoarece produce inflamaţie şi hiperemie, epinefrină şi dipivefrin. Preoperator, se recomandă topic, atropină şi corticosteroizi, pentru reducerea congestiei şi inflamaţiei (2), iar dacă PIO este mare - agenţi hiperosmotici.

2. Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical îşi propune ameliorarea drenajului UA prin procedee filtrante: trabeculectomie cu antimetaboliţi şi tuburi artificiale de drenaj.

Trabeculectomia tradiţională: la ochii cu GNV avea o rată de succes redusă din cauza riscului crescut de sângerare intraoperatorie şi a progresiei membranei fibrovasculare postoperator. Rata succesului a crescut când înaintea trabeculectomiei s-a efectuat PFC retiniană combinată cu goniofotocoagulare (17). După îndepărtarea ţesutului corneo-scleral, se inspectează irisul, iar vasele de pe suprafaţa iriană pot fi coagulate cu cauterul bipolar. Cauterizarea directă a periferiei iriene înaintea iridectomiei poate reduce riscul sângerării.

Trabeculectomia cu antimetaboliţi (Mitomicina C-MMC; 5-Fluorouracil 5FU): din 1991 s-a utilizat MMC în procedeele filtrante pentru GNV, crescând succesul trabeculectomiei (17). MMC are un succes mai mare decât 5-FU, trabeculectomia cu MMC determină o filtraţie excelentă, iar bula de filtraţie este mai largă, mai fină şi mai avasculară (2). În general, trabeculectomia cu antimetaboliţi a redus eşecul filtrantei la aceşti bolnavi.

Sisteme artificiale de drenaj (SAD)

În eşecul filtrantei datorită cicatrizării episclerale se pot utiliza sisteme artificiale ce realizează drenajul UA din camera anterioară (CA) în spaţiu subconjunctival. Implantele folosite sunt: Molteno (18), Baerveldt, White (19), Krupin (20), Schocket (21). Molteno şi Haddad (18) au găsit o rată a succesului de 83% în controlul PIO (PIO < 20 mmHg) la 24 de pacienţi cu GNV, folosind SAD Molteno. Minckler (22), folosind SAD Molteno, a avut o rată a succesului de 47% pe un lot de 15 bolnavi cu GNV; după 5 ani de urmărire a acestor cazuri, rata succesului în controlul PIO a scăzut la 28%. Sidoti (23), găseşte o rată a succesului după implantarea SAD Baerveldt în GNV de 79% la 12 luni şi de 56% la 18 luni, succesul fiind definit: PIO de 6-21 mmHg fără alte intervenţii chirurgicale antiglaucomatoase sau complicaţii. Un alt studiu (24), în care s-a folosit tubul Molteno pentru GNV, a raportat o rată a succesului de 62% la un an; 52,9% la 2 ani; 43,1% la 3 ani; 30,8% la 4 ani; 10,3% la 5 ani. Pierderea percepţiei luminii s-a întâlnit la 29 din 60 de ochi (48%), iar ftizia globului ocular la 11 ochi (18%). Astfel, rata succesului după implantarea SAD scade în timp. Unii specialişti preferă SAD introdus după vitrectomia prin pars plana (25); Kirchorff preferă vitrectomie plus retinectomie parţială plus lensectomie, dar apare ftizia globului ocular, hipotonie oculară, dezlipire de retina (DR) (UA este drenată în spaţiu supracoroidian).

C. Tratamentul GNV în stadiul final

În această situaţie, UCA este total închis de PAS în stadiul final, iar PIO nu poate fi controlată, vederea fiind neutilă, iar durerea este importantă (2). Scopul tratamentului este scăderea PIO şi prevenirea decompensării corneene cronice.

1. Tratamentul medical

Se folosesc atropină 1% topic x2/zi, cu C.S. topic x4/zi, combinaţia care poate reduce simptomatologia în ciuda PIO mari (60 mmHg). Când există edem corneean microchistic - se utilizează combinaţia de mai sus plus lentile de contact moi.

2. Procedeele ciclodistructive

a) Ciclocrioterapia

Scopul constă în distrugerea epiteliului ciliar secretor şi reducerea fluxului sanguin în corpul ciliar. Se foloseşte crioprobul cu diametrul 2,5-3 mm, temperatura -60/-80°C, cu marginea anterioară plasată la 2 mm de limb, timp de 30 de secunde, 6 impacte fiind suficiente. Dacă rezultatul este insuficient, se repetă în acelaşi loc sau mai lateral. Întotdeauna se lasă liber un cadran pentru a preveni ischemia şi pentru o eventuală filtrantă (2); Bellows (26), pe un lot de 43 de ochi cu GNV a raportat 45% cazuri cu control presional bun, dar 33% au pierdut percepţia luminii şi alţi 25% au prezentat scăderea importantă a AV. Complicaţiile cele mai frecvente sunt oftalmia simpatică, DR, ischemia segmentului ocular anterior, ftizia globului ocular. De aceea, trebuie folosită când nu există o vedere utilă.

b) Ciclofotocoagularea cu laserul

- transscleral, se utilizează laserul ND-YAG cu contact sau fără contact, deşi în 10% produce ftizie. Schuman (27) a tratat prin ciclofotocoagulare de contact transsclerală (CYC) cu laserul ND-YAG 140 bolnavi, 40 având GNV. La 40% din cazuri s-au obţinut o PIO<9mmHg, 50% din ochii cu GNV au prezentat complicaţii importante: ftizia globului ocular, DR prin tracţiune, oftalmie simpatică, glaucom malign. Rata succesului in GNV este mai mică faţă de alte tipuri de glaucom, iar rata complicaţiilor a fost mai mare. CYC poate să producă imflamaţii, dureri, hipotonie oculară şi pierderea vederii mai puţin decât tratamentul noncontact, dar ambele metode au o rată a complicaţiilor mai redusă decât ciclocrioterapia.
- direct, ceea ce permite un control mai bun al distrucţiei proceselor ciliare, iar RT nu este afectată. Ciclofotocoagularea transpupilară cu laserul argon este posibilă dacă există midriază importantă sau o iridectomie periferică largă, astfel încât procesele ciliare să fie văzute prin goniolentilă. Pentru o vizualizare adecvată, corneea trebuie să fie transparentă. Problema majoră constă în faptul că numai partea anterioară a proceselor ciliare este accesibilă pentru tratament şi de obicei este insuficientă pentru reducerea PIO. Shields (28) a dezvoltat fotocoagularea endoscopică cu laserul argon ce permite vizualizarea directă a întregii suprafeţe a proceselor ciliare.

3. Injecţii retrobulbare cu alcool, recomandate pentru controlul durerii (2), dar cu apariţia unor complicaţiile majore: blefaroptoza temporară, oftalmoplegia externă.

4. Enucleaţia, indicată în cazul durerilor severe.

CONCLUZII

În ciuda avansării tratamentului GNV, prognosticul vizual rămâne prost. Cheia succesului terapeutic este detecţia precoce a neovascularizaţiei angulare şi iniţierea tratamentului bolii responsabile de rubeosis. O dată ce PIO a devenit mare, succesul terapeutic al GNV poate fi extrem de dificil. Cele mai importante procedee chirurgicale în tratamentul GNV sunt: trabeculectomia cu antimetaboliţi, trabeculectomia largită, SAD, ciclofotocoagularea cu laserul diodă. Sunt necesare studii prospective, comparând rezultatele procedeelor ciclodistructive, trabeculectomie cu antimetaboliţi, lărgită şi SAD.

BIBLIOGRAFIE

1. Gross RL. *Clinical Glaucoma Management*. Philadelphia : WB Lippincott Comp, 2001, 624-637.
2. Ritch R, Shields BM, Krupin T. *The Glaucomas*. 3rd ed. St.Louis : Mosby, 2001, 875-892.
3. Yanoff M, Duker JS. *Oftalmology*. 2nd ed. St.Louis, Mosby, 2004, 598-754.
4. Gutman FA, Zegarra H, Rauer A, Zakov N. Photocoagulation in retinal branch vein occlusion. *Ann Ophthalmol* 1981 ; 13 : 1359-1363.
5. Cashwell LF, Marks WP. Panretinal photocoagulation in the management of neovascular glaucoma. *South Med J* 1988 ; 81 : 1364-1368.
6. Frank RN. Aldose reductase inhibition : the chemical key to the control of diabetic retinopathy? *Arch Ophthalmol* 1990 ; 108 : 1229-1231.
7. Kaufman SC, Ferris FL, Swartz M. The diabetic retinopathy report no.11 : Iop following panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987 ; 105 : 807-809.
8. Duker JS, Brown GC. The efficacity of panretinal photocoagulation for neovascularization of the iris after central retinal artery obstruction. *Ophthalmol* 1989 ; 96 : 92-95.
9. Brodell LP. Neovascular glaucoma : A retrospective analysis of treatment with peripheral panretinal cryotherapy. *Ophthalmol Surg* 1987 ; 18 : 200-206.
10. Bergen R, Mignone B. Cryocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ann Ophthalmol* 1980 ; 12 : 1209-1210.
11. May DR. Treatment of neovascular glaucoma with transscleral panretinal cryotherapy. *Ophthalmology* 1980 ; 87 : 1106-1111.
12. Johnson RN, Irvine AR, Wood IS. Endolaser cryopexy and retinal reatachment in the air-filled eye -A clinicopathologic correlation. *Arch Ophthalmol* 1987 ; 105 : 231-234.
13. Douglas Cullom JR, Chang B. *The Wills Eye Manual*. Philadelphia : WB Lippincott Comp, 2003, 864-988.
14. Simmons RJ, Deppermann SR, Dueker DK. The role of gonio-photo-coagulation in neovascularization of the anterior chamber angle. *Ophthalmol* 1980 ; 87 : 79-82.
15. Wand M. Neovascular Glaucoma In : Ritch R, Shields MB, Krupin T editors. *Secondary Glaucomas*. St.Louis : Mosby, 1996, 546-596.
16. Wand M, Hutchinson BT. The surgical management of neovascular glaucoma. *Perspect Ophthalmol* 1980 ; 11 : 147-150.
17. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*. 5th ed. London : Heinemann Butterworth, 2003, 785-798.
18. Molteno AC, Haddad PJ. The visual outcome in cases of neovascular glaucoma. *Aust N Z J Ophthalmol* 1985 ; 13 : 329-335.
19. White TC. A new implantable ocular pressure relief device : A preliminary report. *Glaucoma* 1985 ; 7 : 289-294.
20. Krupin T, Kaufman P, Mandell AL. Long term results of valve implants in filtering surgery for eyes with neovascular glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1983 ; 95 : 775-782.
21. Schocket SS, Nirankari VS, Lakhanpal V. Anterior chamber tube shunt to an encircling band in the treatment of neovascular glaucoma and other refracttory glaucomas : A long term study. *Ophthalmol* 1985 ; 92 : 553-562.
22. Minckler DS, Heuer DK, Hasty B, Baerveldt G. Clinical experience with the single-plate Molteno implant in complicated glaucomas. *Ophthalmol* 1988 ; 95 : 1181-1188.
23. Sidoti PA, Dunphy TR, Baerveldt G. Experience with the Baerveldt glaucoma implant in treating neovascular glaucoma. *Ophthalmol* 1995 ; 102 : 1107-1118.
24. Mermoud A, Salmon J, Alexander P. Molteno tube implantation for neovascular glaucoma. Long term results factors influencing the outcome. *Ophthalmol* 1993 ; 100 : 897-902.
25. Lloyd MA, Heuer DK, Baerveldt G. Combined Molteno implantation and pars plana vitrectomy for neovascular glaucomas. *Ophthalmol* 1991 ; 98 : 1401-1405.
26. Bellows AR. Cyclocryotherapy for glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 1981 ; 21 : 99-111.
27. Schuman JS, Pauliafito CA, Allingham RR. Contact transcleral continuons wave neodymium : Yag laser cyclophotocoagulation. *Ophthalmol* 1990 ; 97 : 571-80.
28. Shields MB. Cyclodestructive surgery for glaucoma : past, present and future. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1985 ; 83 : 285-303.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

PREVENIREA TRAUMATISMELOR APARATULUI URINAR ÎN OBSTETRICĂ

Gh. Costăchescu[1], G. Costăchescu[2], E. Anton[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Obstetrică Ginecologie
2 Clinica I Obstetrică Ginecologie

THE PREVENTION OF URINARY TRACT INJURIES IN OBSTETRICS (Abstract) : The aim of this study was to notice the young obstetricians about the traumatic lesions of the urinary tract during their daily practice. After a short description of the changes that occur in pregnancy and puerperium at urinary tract level, we present "on details" some tricks in order to avoid the urethral, bladder and ureteral injuries during vaginal delivery and some obstetric procedures (caesarean section, hysterectomy). This article represents a small and useful guide for young obstetricians in order to avoid unpleasant situations that can occur in their obstetric activity. **Key words** : URINARY TRACT INJURIES, OBSTETRICS, PREVENTION

În practica ginecologică şi obstetricală specialistul este frecvent confruntat cu probleme de urologie, între patologia urinară şi cea genitală apărând deseori implicaţii etiologice, patogenice, diagnostice şi terapeutice (1).

Între cele două aparate există relaţii embriologice, anatomice, fiziologice şi terapeutice, aspectele respective influenţând deseori atât prognosticul vital, cât şi pe cel funcţional. Pentru tema dezbătută, relaţiile anatomice sunt pe primul plan : versantul posterior al căilor urinare inferioare are rapoarte intime cu versantul anterior al căilor genitale inferioare ; zona fixă a vezicii urinare şi uretra contactează rapoarte intime cu faţa anterioară a istmului uterin, cea supravaginală a colului uterin şi peretele anterior al vaginului. Ureterul pelvin, după încrucişarea arterei uterine în segmentul intraligamentar şi parametrial al său, oferă relaţii anatomice importante din punct de vedere chirurgical.

În timpul sarcinii căile urinare suferă numeroase modificări, cele mai importante fiind cele topografice. Pe măsură ce sarcina avansează şi uterul creşte, ureterele, în porţiunea lor lombară, sunt deplasate în afară, ele „fugind" de compresiunea mecanică a uterului ; vezica urinară este turtită dinapoi - înainte ; în mişcarea sa de torsiune spre dreapta, corpul uterin antrenează şi porţiunea fixă a vezicii - trigonul vezical. Dar cele mai importante modificări sunt de ordin fiziologic : creşterea spaţiului mort urinar şi evacuarea incompletă a urinii (existenţa reziduului vezical). Torsiunea uterului spre dreapta predispune la lezarea ureterului stâng la operaţia cezariană segmentară transversală ; existenţa reziduului vezical predispune la lezarea vezicii în cursul aceleiaşi operaţii.

În lehuzia imediată sunt importante câteva date de anatomie chirurgicală a pelvisului :

- uterul : golit de conţinut rămâne mare, cât o sarcină de 4-5 luni ; dilataţia completă a zonei cervico-segmentară estompează limita dintre această zonă şi vagin, motiv care face dificilă aprecierea nivelului la care să se facă histerectomia;

- ligamentele rotunde sunt mai groase (de grosimea degetului auricular), bine vascularizate, necesitând ligaturi atent făcute;
- ligamentele lombo-ovariene sunt de asemenea mai groase, din cauza venelor bine reprezentate, pentru hemostază necesitând două ligaturi etajate;
- pediculii uterini sunt groşi, iar topografia arterelor uterine este modificată la nivelul croselor, din cauza venelor dilatate şi a plexurilor venoase voluminoase. Ureterul este solidarizat de aceste plexuri şi când se trage puternic de uter, tracţiunea plexurilor aduce ureterul în sus; această ascensiune a ureterelor poate fi evitată prin secţionarea cât mai jos a feţei posterioare a ligamentului larg. Dacă în afara sarcinii crosa arterelor uterine se găseşte la 2 cm de domul vaginal, în cursul gestaţiei şi parturiţiei, ureterul, artera uterină şi ramurile cervico-vaginale se găsesc adunate într-un spaţiu foarte mic la numai câţiva milimetri de domul vaginal.

Leziunile traumatice ale aparatului urinar inferior sunt complicaţii rar întâlnite în obstetrică datorită unor factori multipli:

- elaborarea cu minuţiozitate a prognosticului de evoluţie a naşterii;
- reevaluarea probei de naştere;
- asistenţă corectă în toate perioadele naşterii;
- respectarea indicaţiilor şi a condiţiilor manevrelor şi operaţiilor obstetricale.

Cu toate acestea, posibilitatea lezării aparatului urinar inferior nu trebuie ignorată, ea trebuie bine cunoscută şi mai ales evitată.

Leziunile traumatice ale căilor urinare apărute în cursul gestaţiei şi parturiţiei se pot clasifica astfel:

I. Leziuni datorate naşterii propriu-zise

II. Leziuni apărute în cursul reparării traumatismului matern

III. Leziuni apărute în timpul manevrelor şi operaţiilor obstetricale

Din punct de vedere anatomo-topografic traumatismele căilor urinare se clasifică astfel:

- traumatisme ale uretrei;
- traumatisme ale vezicii urinare;
- traumatisme ale ureterelor (uni sau bilaterale).

TRAUMATISMELE URETRALE

I. Leziuni datorate naşterii propriu-zise

Se întâlnesc rar şi se produc în urma rupturilor vestibulare cu propagare la uretră; aceste accidente pot fi evitate dacă se va ţine seama de următoarele recomandări:

- dirijarea atentă a eforturilor expulzive în vederea evitării unei degajări precipitate (2,3,4,5);
- monitorizarea eforturilor expulzive în vederea dilatării progresive a inelului vulvar;
- anestezia planşeului pelvi-perineal (procedeele Aburel sau Dobrovici) (6) în vederea relaxării acestuia;
- perineotomia profilactică în caz de perineu inextensibil, a orientării în occipito-sacrată a mecanismului de naştere, prezentaţie pelvină, aplicare de forceps sau ventuză;
- atenţie la degajarea extremităţii cefalice din canalul moale, în sensul ca deflexiunea să nu se efectueze prea devreme sau prea repede, ţesuturile moi dilatându-se treptat;
- renunţarea la „orgoliul tradiţional" conform căruia o naştere este bine asistată dacă perineul este aparent integru.

II. Leziuni apărute în cursul reparării traumatismului matern

Rupturile vestibulare sunt puternic sângerânde; de aceea, primul gest care se impune este instalarea unei sonde uretrale şi abia apoi se trece la sutura soluţiilor de continuitate. În acest fel se evită prinderea uretrei în firele de hemostază.

III. Leziuni apărute în timpul manevrelor şi operaţiilor obstetricale

Acestea se asociază cu rupturi ale vaginului şi se datorează manipulării brutale sau greşite a instrumentelor obstetricale: forceps, baziotrib. Ele pot fi evitate cu uşurinţă dacă sunt respectate indicaţiile şi condiţiile şi dacă obstetricianul posedă o abilitate profesională optimă.

TRAUMATISMELE VEZICII URINARE

I. Leziuni datorate naşterii propriu-zise: se împart în trei categorii:

a. Leziuni ischemice şi / sau de strivire

b. Leziuni produse prin propagarea unei rupturi vaginale

c. Leziuni în cazul rupturii uterine (7,8)

a. Leziunile ischemice şi / sau de strivire se produc în travaliile prelungite când prezentaţia stagnează timp îndelungat în excavaţie comprimând ţesuturile. Ele pot fi evitate printr-o asistenţă corectă la naştere; V. Dobrovici (6) recomandă proba de naştere la toate cazurile; limitarea în timp rezonabil a probei de naştere evită o angajare forţată a prezentaţiei urmată de anclavare, factor important al traumatismului vezical.

b. Rupturile spontane ale vaginului se propagă mai rar spre vezică, ele interesând de obicei marginile vaginului; asistenţa corectă la naştere evită aceste accidente (7, 9,10,11).

c. Soluţii de continuitate vezicale care complică o ruptură uterină: acestea pot fi evitate prin aplicarea măsurilor de prevenire a rupturii uterine (12,13):

- elaborarea minuţioasă a prognosticului de evoluţie a naşterii;
- efectuarea corectă a probei de naştere;
- descoperirea din timp a factorilor etiologici;
- asistenţă corectă la naştere;
- efectuarea manevrelor obstetricale numai dacă sunt îndeplinite condiţiile iar obstetricianul este experimentat;
- manipularea cu discernământ a medicamentelor ocitocice.

II. Leziuni apărute în cursul reparării traumatismului matern: traumatismul vezical în timpul laparotomiilor pentru rezolvarea unei rupturi uterine sau a unui hematom în ligamentul larg (disgravidie) poate fi evitat prin respectarea tehnicii chirurgicale cunoscute.

III. Leziuni vezicale apărute în timpul manevrelor şi operaţiilor obstetricale:

a. leziuni apărute în timpul manevrelor obstetricale: sunt produse prin manevrarea brutală sau greşită a instrumentelor obstetricale: forceps, baziotrib, cârlig Brown. Ele pot fi evitate dacă manevrele sunt efectuate de un obstetrician instruit şi dacă sunt îndeplinite condiţiile de efectuare.

b. leziuni apărute la operaţia cezariană (12,14): reprezintă cel mai important capitol, lărgirea indicaţiilor operaţiei cezariene crescând şi riscul traumatismului vezical, mai ales la cezarienele iterative.

Traumatismul vezicii urinare în cursul operaţiei cezariene se poate produce la:

1. deschiderea peritoneului parietal;
2. decolarea vezicii de pe faţa anterioară a segmentului inferior;
3. extragerea fătului, în urma ruperii buzei inferioare a plăgii de histerotomie;
4. histerotomia segmentară longitudinală.

1. Lezarea vezicii urinare în momentul deschiderii peritoneului parietal se poate produce:

- în momentul prelungirii inciziei spre simfiza pubiană; pentru evitarea acestui accident se recomandă a privi peritoneul prin transparenţa lui şi a recunoaşte desenul peretelui vezical. De asemenea, apropierea de vezică este marcată de o sângerare mai abundentă a plăgii peritoneale;
- la cezariana iterativă, datorită situaţiei înalte a vezicii în urma operaţiei ante-

rioare. Preferinţa femeilor şi a obstetricienilor pentru incizia Pfannenstiel - Aburel creşte riscul traumatismului vezical.

Pentru prevenirea ascensiunii porţiunii mobile a vezicii şi a aderenţei acesteia la peretele abdominal se recomandă următoarele artificii de tehnică (15):

- la prima cezariană, dacă se suturează peritoneul parietal după ligatura ultimului fir sau a firului surjet la unghiul caudal al plăgii, se va solidariza acest fir cât mai jos la muşchii piramidali ai abdomenului;
- dacă nu se suturează peritoneul parietal, este înţelept să se treacă un fir prin unghiul caudal al plăgii peritoneului parietal care este apoi trecut şi suturat la muşchii piramidali ai abdomenului. În acest mod, ascensionarea vezicii urinare şi crearea unor aderenţe la peretele abdominal este evitată, iar la repetarea operaţiei cezariene nu mai există pericolul lezării vezicii urinare.

O altă măsură profilactică este ca deschiderea peritoneului parietal să se efectueze cât mai aproape de ombilic.

2. Evitarea traumatismului vezical la decolarea vezicii de pe faţa anterioară a segmentului inferior se realizează prin secţionarea peritoneului visceral la 2 cm deasupra cicatricii uterine şi decolarea cu prudenţă cât mai jos de cicatrice; astfel se va evita antrenarea vezicii în cazul prelungirii în jos a buzei inferioare a inciziei segmentare.

Dacă nu este posibilă decolarea peritoneului visceral (aderente ferme, nedecolabile), incizia segmentului va fi făcută mai sus de cicatricea uterină; după evacuarea uterului, se va pune o pensă „en coeur" pe buza inferioară a plăgii segmentare şi se va inspecta din interiorul uterului integritatea cicatricii anterioare (16).

Dacă nu se peritonizează parietal, unghiul inferior al plăgii peritoneale va fi fixat cu un fir de catgut la muşchii piramidali ai abdomenului cât mai aproape de simfiză; acelaşi gest va fi făcut şi cu capătul caudal al surjet-ului în caz de sutură a peritoneului parietal.

3. Evitarea lezării vezicii la extragerea fătului în urma rupturii buzei inferioare a plăgii de histerotomie transversală. Ruptura buzei inferioare a plăgii de histerotomie segmentară transversală se produce în următoarele situaţii:

A. la cezariana întârziată, când prezentaţia s-a fixat;

B. în cazul unui făt mare;

C. în cazul unui segment rigid sau a unei cicatrici lipsită de elasticitate.

A. La cezariana întârziată, diagnosticul intraoperator al angajării prezentaţiei se face astfel:

- după poziţionarea ecartoarelor, operatorul încearcă să se insinueze cu mâna dreaptă între faţa posterioară a simfizei pubiene şi prezentaţie, mobilizând-o pe aceasta din urmă; dacă nu s-a făcut această manevră, se incizează segmentul pe o distanţă mică şi dacă apare umărul înseamnă că prezentaţia s-a angajat; în ambele situaţii se renunţă la segmentotomia transversală, efectuându-se histerotomia segmento-corporeală longitudinală cu extragerea fătului prin apucarea unui membru inferior. Trebuie evitate împingerile în sus a prezentaţiei de către un ajutor prin tuşeu vaginal sau aducerea capului angajat în plaga de histerotomie cu ajutorul unei linguri de forceps; aceste manevre sunt periculoase şi riscante, ele nereuşind întotdeauna din cauza retracţiei uterine.

B. În situaţia unei extremităţi cefalice mari, a unui segment insuficient format sau cu elasticitate redusă, am recomandat în 1996 histerotomia segmentară atipică în „T" inversat (16); pentru histerorafie am propus artificiul tehnic de regularizare a buzei superioare a plăgii segmentare.

4. Lezarea vezicii urinare în histerotomia segmentară longitudinală: această segmentotomie recomandată de Lacomme pentru avantajul de a fi mai puţin sângerândă trebuie evitată, riscurile depăşind avantajele.

c. Leziuni apărute în cazul histerectomiei în postpartum:

Histerectomia în practica obstetricală a fost clasificată de Sandberg (17) astfel:

- histerectomia de necesitate: hemoragii incoercibile, ruptură uterină, apoplexie utero-placentară, sarcina cervicală, inversiune uterină, corioamniotită, cancer de col.
- histerectomia de oportunitate: stare patologică a uterului (fibromatoză), friabilitate deosebită a miometrului, sterilizare.

Lezarea vezicii urinare în aceste intervenţii poate fi evitată dacă se respectă cu rigurozitate tehnica chirurgicală; accidentul urinar este mai frecvent în histerectomia totală.

Lezarea vezicii poate surveni totuşi în următoarele circumstanţe:

- la pacientele cu una sau mai multe cezariene în antecedente la care peritonizarea s-a făcut cu vezica sau la care s-a dezvoltat ulterior o celulită în spaţiul vezico-segmentar cu dezvoltarea unor aderenţe ferme;
- în cazuri de operaţii plastice în antecedente în care s-a utilizat peritoneul vezico-uterin (operaţia Pestalozza);
- după miomectomii, miometrectomii în care s-a peritonizat cu vezica;
- în situaţia la care s-a omis timpul operator de decolare a vezicii de pe faţa anterioară a segmentului inferior;
- în cazul în care vezica este plină (nu s-a instalat preoperator o sondă urinară).

Măsurile de profilaxie a traumatismului vezical sunt uşor deductibile din studierea factorilor etiologici; instalarea la orice intervenţie chirurgicală a unei sonde Foley este o măsură înţeleaptă. Nu trebuie uitat faptul că histerectomiile de necesitate se efectuează în condiţii de stress, viaţa femeii fiind în mare pericol.

TRAUMATISMELE URETERALE

Afectează în exclusivitate porţiunea pelvină a ureterelor şi sunt favorizate de modificările rapoartelor anatomice survenite în cursul sarcinii şi naşterii, precum şi de imposibilitatea evidenţierii corecte a formaţiunilor anatomice datorită obezităţii sau a unei anestezii inadecvate; acelaşi efect îl au hemoragiile intraoperatorii dificil de stăpânit, precum şi erorile de tehnică chirurgicală.

Indiferent de circumstanţe, leziunile ureterale vor îmbrăca următoarele aspecte:

- ligaturi;
- zdrobiri (striviri) în pense hemostatice intempestiv sau precipitat aplicate;
- smulgeri;
- secţiuni parţiale sau totale.

I. Leziuni datorate naşterii patologice: sunt rare şi se întâlnesc în ruptura uterină propagată la ureter. Prevenirea acestor leziuni se confundă cu profilaxia acestei stări patologice.

II. Leziuni posibile în cursul reparării traumatismului matern

Traumatismul ureteral poate surveni în timpul operaţiilor pentru:

- hematom în ligamentul larg - disgravidie;
- hematom în ligamentul larg post perforaţie uterină (la chiuretajul uterin);
- hematom în ligamentul larg secundar rupturii uterului;
- în histerectomia de necesitate;
- în ligatura bilaterală a arterelor uterine sau hipogastrice.

Traumatismul ureteral poate fi evitat prin identificarea şi disecţia ureterului de la strâmtoarea superioară şi până la abuşarea în vezică. Manevra nu este întotdeauna facilă, deoarece extravazatul sanguin poate interesa şi structurile ureterale, ureterul fiind infiltrat, dilatat, hipoton, hipochinetic; de aceea, în caz de hematom al ligamentului larg propunem următoarele artificii tehnice la ligatura arterei hipogastrice:

- după anexectomie se pune în evidenţă artera iliacă primitivă şi bifurcarea acesteia;
- se identifică şi se disecă artera hipogastrică pe o distanţă de 3 cm de la bifurcare;
- cu ajutorul unui depărtător de limbă se încarcă toate ţesuturile înglobate în masa hematomului şi de deplasează medial;
- se trece apoi firul cu acul Deschamps la 2 cm de bifurcaţie, în bucla firului fiind numai artera hipogastrică şi nici o altă structură anatomică.

În cazul histerectomiei se vor avea în vedere modificările anatomice produse de sarcină şi naştere enunţate anterior.

Discuţiile privind histerectomia subtotală sau totală în aceste operaţii de mare urgenţă are mai puţină importanţă (17); după acelaşi autor alegerea trebuie luată în funcţie de indicaţia histerectomiei şi condiţiile locale intraoperatorii, scopul principal fiind salvarea vieţii femeii şi nu profilaxia cancerului pe bont restant (incidenţă 1/1000 - Page citat de 17). De aceea, o strategie înţeleaptă scade şi incidenţa traumatismului ureteral.

Evitarea traumatismului ureteral la histerectomia obstetricală comportă aceeaşi strategie ca şi în chirurgia ginecologică, cu condiţia ca operatorul să aibă cunoştinţă de modificările anatomice survenite în timpul sarcinii, naşterii şi lehuziei.

Operaţiile sunt efectuate în condiţii de încordare maximă, viaţa femeii fiind în mare pericol, iar succesul este cu atât mai mare cu cât sunt respectate condiţiile:

- rapiditate în luarea deciziei terapeutice;
- condiţii optime de anestezie şi terapie intensivă;
- echipă chirurgicală cu experienţă, bine antrenată;
- operaţie cât mai completă pentru evitarea reintervenţiilor.

III. Leziuni apărute în cursul intervenţiilor obstetricale

Traumatismul ureteral poate surveni în principalele operaţii obstetricale: cezariana, ligatura bilaterală a arterelor uterine şi / sau hipogastrice, histerorafie sau histerectomie. Ne vom referi numai la prevenirea traumatismului ureteral la operaţia cezariană.

În practica de zi cu zi, traumatismul ureteral este rar întâlnit datorită respectării indicaţiilor şi condiţiilor, a anesteziei optime şi a pregătirii corespunzătoare a echipelor chirurgicale. Porţiunea parasegmentară a ureterului pelvin este cea mai expusă lezării.

Leziunile ureterale (ligaturi, zdrobiri, smulgeri, secţiuni) pot fi evitate prin respectarea câtorva principii strategice:

- dat fiind faptul că segmentotomia transversală este cea mai frecventă opţiune, aceasta nu va fi efectuată prea jos în vecinătatea orificiului intern al colului şi va fi arcuată cu concavitatea cranial, în cazul prelungirii accidentale să nu antreneze pediculul uterin;
- se va avea în vedere torsiunea uterului spre dreapta pentru ca incizia să nu fie asimetrică, cu lezarea ureterului stâng;
- pensele hemostatice de pe unghiurile inciziei vor fi aplicate cu prudenţă, prinzând numai miometrul şi nu seroasa, mai ales pe partea stângă; utilizarea penselor Negură (18) facilitează manevra;
- firele de sutură a unghiurilor vor fi puse „la vedere" fără înglobarea seroasei;
- pentru evitarea prelungirii în jos sau lateral a plăgii segmentare extragerea fătului va fi făcută cu blândeţe, iar în cazul unui cap mare se va completa incizia segmentară în „T" inversat (16);
- se vor evita manevrele de hemostază oarbe, preferându-se cele la vedere;
- în cazul peritonizării viscerale, aceasta va fi făcută respectând congruenţa marginilor plăgii.

Respectând aceste sugestii, leziunile traumatice ureterale la operaţia cezariană vor fi excepţional de rare.

În privinţa traumatismului urinar în operaţiile pentru boala neoplazică asociată sarcinii, principiile strategice sunt aceleaşi ca şi în afara acestei stări fiziologice, condiţia succesului operator fiind aceea ca chirurgul să cunoască date minime de anatomie chirurgicală impuse de starea de graviditate.

CONCLUZII

Traumatismele aparatului urinar inferior în timpul naşterii, a manevrelor şi operaţiilor obstetricale nu este de neglijat, datorită relaţiilor anatomice intime între aparatul genital şi urinar. Ele pot fi evitate dacă:

- se are în vedere permanent apariţia unei astfel de complicaţii;
- se elaborează cu multă minuţiozitate prognosticul de evoluţie a naşterii;
- se efectuează competent proba de naştere la toate cazurile (6);
- se respectă principiile asistenţei corecte a naşterii în toate perioadele;
- se respectă indicaţiile, condiţiile şi tehnica manevrelor obstetricale;
- se respectă cu pedanterie indicaţiile, condiţiile şi tehnica în intervenţiile chirurgicale obstetricale:
  - operaţia cezariană;
  - ligatura bilaterală a arterelor uterine;
  - ligatura bilaterală a arterelor hipogastrice;
  - histerectomia (mai ales cea totală).
- se va avea în vedere, în alegerea procedeelor chirurgicale, în primul rând asigurarea unui prognostic vital bun şi apoi a celui funcţional.

BIBLIOGRAFIE

1. Teleman Gh, Mânecan N, Gheorghiţă E. *Implicaţii urologice în Ginecologie şi Obstetrică*. Iaşi: Ed. Junimea, 1983.
2. Alessandrescu D. *Biologia reproducerii umane*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1976.
3. Alessandrescu D, Luca V, Gheorghiu D, Dumitrescu A. *Probleme de practică şi tehnică obstetricală*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1965.
4. Cunnigham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap IL. *Williams Obstetrics*. 19th ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1993.
5. *** *Danforth's Obstetric and Gynecology*. Philadelphia: IP Lipincot Comp, 1994.
6. Dobrovici V. *Ginecologia*. Iaşi: Litografia I.M.F., 1974.
7. Munteanu I. *Tratat de Obstetrică*. Bucureşti: Ed. Academiei, 2000.
8. Vârtej P. Obstetrică fiziologică şi patologică. Bucureşti: Ed. ALL, 1996.
9. Iohanson R. Choise of instrument for vaginal delivery. *Curr Op Obstet Gynecol* 1996; 9: 361-365.
10. Luca V. Hemoragiile obstetricale. Ed. Cerna, 1994.
11. Lupaşcu I, Pânzaru C, Costăchescu G, David C. *Obstetrica patologică*. Iaşi: Ed. Tehnopress, 1999.
12. Munteanu I. Uterul cicatricial după cezariană. Timişoara: Ed. Facla, 1985.
13. Pricop M. *Oncologie Ginecologică Clinică*. Iaşi: Ed. Polirom, 2000.
14. Rădulescu I. *Operaţia cezariană*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1982.
15. Costăchescu Gh, Lupaşcu I, Pânzaru C, Juverdeanu A, David C, Nacu M, Costăchescu G. L'hysterectomie segmentaire atypique en „T". *Rev Franç Gynecol Obstet* 1996; 91 (7-9): 413-416.
16. Costăchescu Gh, Costăchescu G, David C, Pânzaru C. Artificii tehnice la operaţia cezariană iterativă. *Obstetrica şi Ginecologia* 2001; XLIX (1): 7-10.
17. Sârbu P, Chiricuţă I, Pandele A, Setlacec D. *Chirurgie ginecologică*. vol. I şi II. Bucureşti: Ed. Medicală, 1982.
18. Negură A. Pensele model 2 pentru hemostaza provizorie a tranşelor uterine puternic sângerânde la operaţiile cezariene. *Obstetrica şi Ginecologia* 1971; 19 (4): 447-452.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

CHIRURGIE ACTUALITĂŢI

EVALUAREA FACTORILOR DE PROGNOSTIC ÎN CANCERUL MAMAR

Anca Neagu, Simona Muscă, S. Slătineanu, M. Pricop
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Obstetrică - Ginecologie

PROGNOSTICAL FACTORS ASSESSMENT IN BREAST CANCER (Abstract): Prognostic factors estimate the long term outcome of the treatment, recurrence rate and overall survival. Treatment decision is based on prognostical factors assessment. They are classified as clinical (age, menopausal status, tumoral growth rate, inflammatory signs), histological (tumoral stage, pathological type, grading, tumoral necrosis, lymph nodes status, margins status) and biological factors (steroidal receptors pattern, ploidy etc). There are tumoral markers currently evaluated, being considered conventional and new markers that are not usually evaluated. Negative lymph node patients will show no recurrences after surgery and/or radiotherapy in 70% of the cases. Factors with specific prognostic value are used for therapeutic strategy decision in negative axillary nodes cases. **Key words**: PROGNOSTIC FACTORS, BREAST CANCER

Factorii de prognostic reprezintă indicatori ai agresivităţii tumorale, care evaluează efectele pe termen lung ale tratamentului, rata recurenţelor şi supravieţuirea în general.

Factorii de prognostic informează asupra comportamentului biologic al tumorii, a evoluţiei bolii după tratament.

Factorii predictivi realizează selecţia pacientelor în funcţie de răspunsul acestora la tratament.

Factorii de prognostic se clasifică în factori clinici, histologici şi biologici.

Factori clinici: vârsta, statusul hormonal, rata creşterii tumorale, extensia tumorii la planurile superficiale şi/sau profunde, prezenţa edemului şi/ sau semnelor inflamatorii.

Factori histologici: dimensiunea tumorii, tipul histologic, gradul histologic, prezenţa componentei intraductale extensive (CIE), aspectul marginilor exciziei chirurgicale, invazia spaţiului vasculo - limfatic (ISVL), prezenţa necrozei tumorale, invazia trunchiurilor nervoase, elastoza, reactivitatea stromală, statusul ganglionilor limfatici.

Factori biologici: statusul ER (estrogen receptor) şi PR (progesteron receptor), indice de marcare, numărul celulelor în faza S, ploidia, proteaze (catepsina D), amplificarea unor oncogene,

Există markeri tumorali care se evaluează curent, fiind consideraţi convenţionali sau clasici, şi markeri noi, inconstanţi evaluaţi (1).

1. VÂRSTA ŞI STATUSUL MENOPAUZAL

Cancerul mamar apărut la pacientele tinere prezintă un prognostic nefavorabil, având rate de supravieţuire scăzute şi recidive locale mai frecvente. Dimensiunea tumorii, statusul marginilor exciziilor chirurgicale, caracterele histopatologice agresive şi lipsa receptorilor steroidieni, reprezintă factori de prognostic predictivi ai recurenţelor în acest caz (2,3,4,5). Pacientele la menopauză au un prognostic mai bun (6). Incidenţa cancerului mamar creşte cu vârsta.

2. DIMENSIUNEA TUMORII

Prognosticul este invers proporţional cu dimensiunea tumorii (7,8). Riscul apariţiei metastazelor şi al invaziei ganglionare se corelează cu volumul tumoral (9,10).

3. GRADING-UL HISTOLOGIC

Grading-ul tumoral influenţează prognosticul cancerului mamar şi conduita terapeutică. Se corelează cu invazia ganglionară şi determină scăderea supravieţuirii şi creşterea recidivelor. Gradul histologic 3 se asociază frecvent cu un număr redus de receptori hormonali sau lipsa acestora şi cu invazie ganglionară (11).

4. TIPUL HISTOLOGIC

Apariţia recidivelor şi metastazelor în cancerul mamar este influenţată de tipul histologic.

Există forme histologice cu prognostic foarte bun: carcinomul tubular, cribriform şi mucinos. Carcinomul medular, ductal invaziv tip NOS/tip special, lobular clasic şi papilar invaziv prezintă prognostic moderat. Carcinomul lobular solid şi metaplastic au prognostic nefavorabil.

5. PREZENŢA COMPONENTEI INTRADUCTALE EXTENSIVE (CIE)

CIE reprezintă principalul factor predictiv al recurenţelor. Diagnosticul de CIE stabilit prin examen extemporaneu poate eluda tratamentul conservator. Frecvent sunt necesare excizii largi sau reexcizii. Dacă nu se obţin "margini libere" se practică tratament radical.

6. EVALUAREA MARGINILOR EXCIZIEI CHIRURGICALE

În chirurgia conservatoare a cancerului mamar, analiza marginilor de siguranţă în cadrul examenului extemporaneu reprezintă una din cele mai importante etape, deoarece constituie un predictor al recurenţelor locale (12).

Aprecierea marginilor exciziei chirurgicale se face obligatoriu microscopic. Nu există o opinie unitară a definirii lor. Limita de 2 mm este acceptată de majoritatea practicienilor.

7. INVAZIA SPAŢIULUI VASCULO-LIMFATIC (ISVL)

ISVL constituie un factor de prognostic nefavorabil, caracterizat printr-un risc crescut al recurenţelor şi se asociază vîrstei tinere şi tumorilor ER negative, cât şi supraexpresiei Her-2 neu şi Ki-67 (13,14).

8. STATUSUL GANGLIONILOR AXILARI

Invazia ganglionilor axilari reprezintă cel mai important parametru prognostic al recurenţelor şi de primă importanţă în indicarea terapiei sistemice.

Prezenţa metastazelor ganglionare se asociază cu prognostic nefavorabil în cancerul mamar, care depinde de numărul ganglionilor invadaţi, de grupul ganglionar afectat, de extinderea metastazelor şi de prezenţa celulelor tumorale în vasele eferente ale ganglionilor limfatici.

9. RECEPTORII HORMONALI

Statusul receptorilor hormonali reprezintă un factor predictiv al răspunsului la hormonoterapie (15).

Tumorile ER pozitive beneficiază de hormonoterapie, asociind un prognostic favorabil (7). Unele studii consideră prezenţa PR ca al doilea factor critic de prognostic după invazia ganglionară, privind supravieţuirea globală şi cea fără manifestări ale bolii.

Ponderea receptorilor hormonali depinde de vârstă, fiind mai mare la femeile în postmenopauză, semnificând un răspuns bun la tratamentul cu tamoxifen, creşterea supravieţuirii şi apariţia tardivă a recurenţelor comparativ cu tumori ER negative (15).

10. MARKERII PROLIFERĂRII

Tumorile cu creştere rapidă au prognostic nefavorabil şi se corelează cu gradul histologic înalt, tipul histologic agresiv, absenţa receptorilor hormonali, prezenţa EGFR (receptorul factorului de creştere epidermic), densitate celulară crescută, aneuploidie, invazie ganglionară precoce, rată crescută a metastazelor.

KI 67 semnifică un indice de proliferare crescut, care se corelează cu volumul tumoral, gradul histologic, necroza tumorală, absenţa ER, faza S, ploidia. Antigenul nuclear al celulelor în proliferare poate fi un bun indicator al proliferărilor celulare, un marker al agresivităţii şi un predictor al recidivelor tumorale. Aproximativ 90% din leziunile maligne, atât in situ cât şi invazive, conţin supraexpresia ciclinei D_1.

11. FACTORII DE CREŞTERE

Oncogena HER-2 codifică o glicoproteină cu activitate tirozin-kinazică, cu o mare asemănare cu EGFR, ce se asociază cu rezistenţa la hormono şi chimioterapie, lipsa receptorilor hormonali, creşterea agresivităţii, creşterea recurenţelor şi scăderea supravieţuirii (7,16).

Expresia EGFR este în relaţie inversă cu ER şi PR la nivelul ţesutului tumoral. EGFR prezintă valoare prognostică semnificativă privind intervalul fără semne de boală cât şi supravieţuirile în general, atât la pacientele cu ganglioni pozitivi cât şi la cele cu ganglioni negativi (17).

12. INTERACŢIUNEA TUMORALĂ CU MICROMEDIUL

Interacţiunile tumoră-stromă influenţează severitatea bolii prin secreţia de proteaze, factori de adezivitate celulară, eliberarea de factori de creştere stimulatori ai angiogenezei, alterarea răspunsului imun.

Densitatea vasculară intratumorală pare a fi un factor de prognostic nefavorabil, semnificativ şi independent, atât al recidivelor cât şi al supravieţuirii în general (13,18,19). Se corelează cu vârsta, p53 şi nivelul C-erb B-2. VEGF 121 şi VEGF 165 se corelează cu gradul nuclear, statusul PR, ISVL şi invazia ganglionilor axilari (18).

13. GENE SUPRESOARE

15-60% din carcinoamele mamare prezintă mutaţii ale genei supresoare p53, asociind forme avansate cu potenţial metastatic crescut, ganglioni pozitivi, absenţa ER, aneuploidia, vârsta tânără, grad histologic înalt şi supravieţuiri reduse.

14. MARKERI TUMORALI SERICI

CA 15-3 reprezintă un factor de prognostic pentru noi recurenţe în 40-60% din cazuri. Valori crescute ale CA 15-3 se corelează cu stadii avansate, metastaze la distanţă, invadare ganglionară, grad histologic crescut, receptori hormonali scăzuţi (20). Există şi alţi markeri care nu sunt frecvent utilizaţi dar prezintă aplicabilitate clinică: CASA (Cancer- Associated Serum Antigen), MSA (Mammary Serum Antigen), BCA 225, TPS (Tissue Polypeptide- Specific Antigen), CA 549 (21).

15. FACTORI DE PROGNOSTIC UTILI PENTRU ORIENTAREA TRATAMENTULUI CAZURILOR CU GANGLIONI NEGATIVI

70% din tumorile fără invazie ganglionară nu prezintă recurenţe după aplicarea chirurgiei şi/sau radioterapiei. Recomandarea tratamentelor adjuvante în aceste cazuri este discutabilă. Starea ganglionilor nu este un element predictiv pentru răspunsul la tratament, fiind necesară identificarea unor markeri suplimentari în vederea aprecierii agresivităţii tumorale.

Angiogeneza reprezintă un factor important de prognostic independent în cazurile cu ganglioni negativi.

Proporţia proliferării: Aneuploidia este un factor de prognostic negativ, important pentru cazurile cu ganglioni negativi, predictor al răspunsului la hormono şi chimioterapie ca şi fracţiunea înaltă a fazei S (22). Supravieţuirile la 5 ani ale cazurilor cu ganglioni negativi sunt de 80% pentru tumori cu indice proliferativ redus şi de 60% pentru cele cu o rată a proliferării crescută (23).

Receptorii steroidieni: Valoarea prognostică a ER este semnificativ crescută la pacientele cu ganglioni negativi. Absenţa ER şi PR nu a fost asociată recidivelor locoregionale, dar se constată a fi în relaţie cu metastazele la distanţă (22).

Catepsina D: Concentraţiile crescute se asociază unui prognostic nefavorabil. Catepsina D reprezintă un factor predictiv independent al supravieţuirii în general şi al supravieţuirii fără semne de boală la pacientele cu ganglioni negativi (23).

Metaloproteinazele: Lipsa MMP-2 se corelează cu un prognostic favorabil în cazul tumorilor ER negative.

Alterări genice: Celulele cu p53 inactivă prezintă proliferare accentuată, instabilitate genomică şi rezistenţă la apoptoză, ER şi PR negativi, creşterea fracţiunii fazei S şi diferenţiere redusă (23). Ciclina D1 se asociază cu prognostic rezervat în studii experimentale. Amplificarea Her-2-neu (C-erb B 2) reprezintă un bun predictor al recurenţelor în cazurile cu ganglioni negativi, asociindu-se cu scăderea supravieţuirii (24).

Pierderea heterozigoţiei în regiunea 17 q 21 (BRCA 1) se corelează cu volumul tumoral, gradul diferenţierii şi conţinutul redus de PR. Pierderea heterozigoţiei în regiunea 13 q 12-13 (BRCA 2) asociază diferenţiere redusă, valori crescute ale fazei S, aneuploidie, conţinut redus de receptori steroidieni. Nivelul BRCA 1 poate reprezenta un predictor al răspunsului la chimioterapie (23).

Alţi factori implicaţi în prognosticul pacientelor cu ganglioni negativi sunt vârsta tînără, dimensiunea tumorii, grading-ul histologic.

CONCLUZII

Factorii de prognostic şi factorii predictivi evaluează modul de evoluţie a bolii şi răspunsul la tratament. Studiul lor urmăreşte obţinerea informaţiilor pe baza cărora se poate construi strategia terapeutică adecvată fiecărui caz. Analiza separată a factorilor de prognostic nu are valoare absolută, în practică folosindu-se combinaţii de factori.

BIBLIOGRAFIE

1. Pricop M, Pricop Z. *Glanda mamară*. Iaşi: Ed. Ankarom, 1995.
2. Fancellu A, Cottu P, Feo CF, Scanu AM. Invasive breast cancer in women aged 35 and under: surgical treatment. *Eur J Cancer* 2004; 2(3): 163-168.
3. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen H. Prognosis of breast cancer in young women: a population-based study. *Eur J Cancer* 2004; 2(3): 185-189.
4. Van de Velde CHJ, Van Sprundel TC, Van der Hage J. Mastectomy: the preferred treatment in young women?. *Eur J Cancer* 2004; 2(3): 66-72.
5. Vinici FA, Recht A. Age at diagnosis and outcome for women with ductal carcinoma in situ of the breast : a critical review of the literature. *Women's Oncol Rev* 2002; 4(2): 459-460.
6. Vestey SB, Gallegos NC. Is the presentation of breast cancer different in the elderly?. *Eur J Cancer* 2004; 2(3): 183-185.

7. Gebauer G, Fehm T, Lang N. Tumor size, axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer : prognostic relevance 5 years after surgery. *Br Canc Res Treatm* 2002 ; 75 (2) : 167-173.
8. Langlands AO, Gebski V, Hirsch D. Delay in the clinical diagnosis of breast cancer : estimating its effect on prognosis with particular reference to medical litigation. *The Breast* 2002 ; 11 (5) : 386-393.
9. Clemons M, Danson S, Hamilton T. Locoregionally recurrent breast cancer incidence, risk factors and survival. *Canc Treatm Rev* 2001 ; 27 : 67-82.
10. Westened PJ, Meurs CJC, Damhuis RAM. Tumor size and vascular invasion predict distant metastasis in stage I breast cancer. Grade distinguishes early and late metastasis. *Eur J Cancer* 2004 ; 2 (3) : 177-181.
11. Maciel M, Viegas LC. p53 expression is a factor for prognostic assessment in breast sarcoma. *Br Canc Res Treatm* 2002 ; 71 (3) : 193-202.
12. Muscă S. Principiile studiilor microscopice în PMB : citologia şi histologia. Examenul extemporaneu şi examenul la parafină. In : Pricop M ed. *Patologie mamară benignă*. Iaşi : Ed. Institutul European, 2003, 111-145.
13. Kato T, Kameoka S, Kimura T. Blood vessel invasion as a predictor of long term survival for Japanese patients with breast cancer. *Br Canc Res Treatm* 2002 ; 73 (1) : 1-12.
14. Song BJ, Chang SH, Kim HS, Kim JS. HER2 expression and lympho-vascular invasion in breast cancer. *Eur J Cancer* 2004 ; 2 (3) : 175-178.
15. Hess KR, Pusztai L, Buzdar AU. Estrogen receptor and distinct patterns of breast cancer relapse. *Br Canc Res Treatm* 2003 ; 78 (1) : 105-118.
16. Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C. Relationship between c-erb B2 and other tumor caracteristics in breast cancer prognosis. *Clin Canc Res* 2000 ; 6 : 4745-4754.
17. Tsutsui S, Murakami S. Prognostic value of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its relationship to the estrogen receptor status in 1029 patients with breast cancer. *Br Canc Res Treatm* 2002 ; 71 (1) : 67-75.
18. Kim SW, Park SS, Ahn SJ. Identification of angiogenesis in primary breast carcinoma according to the image analysis. *Br Canc Res Treatm* 2002 ; 74 (2) : 121-129.
19. Rolka-Stempniewicz G, Zielinski KW, Roszkiewicz A. Tumor angiogenesis as a prognostic indicator in node-negative breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2004 ; 2 (3) : 182-185.
20. Aristei C, Guerrieri P, Anselmo P, Armellini R. Sister chromatid exchange and micronuclei frequency in early-stage breast cancer patients : preliminary results of a prospective observational study. *Eur J Cancer* 2004 ; 2 (3) : 186-191.
21. Kumpulainen EI, Keskikuru RJ, Johansson RT. Serum tumor marker CA 15-3 and stage are the two most powerful predictors of survival in primary breast cancer. *Br Canc Res Treatm* 2002 ; 76 (2) : 95-102.
22. Hery M, Delozier T, Ramaioli A. Natural history of node-negative breast cancer : are conventional prognostic factors predictors of time to relapse ? *The Breast* 2002 ; 11 : 442-448.
23. Pricop M. Disecţia axilară în tratamentul cancerului mamar. In : *Oncologie ginecologică clinică*. Iaşi : Ed. Polirom, 2000, 352-367.
24. Rampaul R, Pinder S, Robertson J, Ellis L. HER-2 as an independent prognostic factor in node negative cases. *Eur J Cancer* 2004 ; 2 (3) : 171-178.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

CHIRURGIE **ARTICOLE ORIGINALE**

TRAUMATISMELE SPLINEI LA ADULT

S. Luncă, N. Romedea, C. Moroşanu, Carmen Mihalache, Şt. Mihalache
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Urgenţe Chirurgicale

ADULT SPLENIC TRAUMATIC INJURIES (Abstract) : The management of splenic injuries is still controversial, with an increasing trend toward non-operative treatment. The aim of this study was to assess for patients with splenic traumatic injuries, the treatment methods, the factors contributing in selecting appropriate management and the patients outcomes. Between 1994 and 2003, 77 patients were admitted and treated in our hospital for splenic traumatic injuries. There were 69 blunt (89.61 %) and 8 penetrating injuries (10.38 %). Nineteen patients were initially proposed for non-operative treatment, eventually only 5 patients (16.49 %) were successfully treated (success rate 26.31 %). Splenic conservation was used in 6 patients (7.79 % ; success rate 100 %) and splenectomy on 66 patients (85.71 %). Indications for laparotomy were : hemodinamic instability (35 patients), peritonitic abdomen (9 patients) and the presence of hemoperitoneum and splenic injury (22 patients). Overall mortality was 7.79 %, with 4 deaths in splenectomy group and 2 deaths in proposed non-operative group. In conclusion, conservative treatment of splenic injuries can be performed with good results and an increasing number of patients can be treated in this way. For this purpose are necessary a perfect selection of the patients, a surgeon skilled in conservative splenic techniques and good techniques facilities. **Key words** : SPLENIC INJURY, TREATMENT, OUTCOMES

Splina rămâne organul cel mai frecvent lezat în contuziile abdominale, mecanismul penetrant fiind mult mai rar implicat. Tratamentul optim al traumatismelor splinei (TS) continuă să rămână un aspect controversat în chirurgie (1). În ultimele două decenii s-a constatat o schimbare majoră în atitudinea faţă de TS (2). Tendinţa actuală este de a practica din ce în ce mai rar splenectomia, preferând metodele de prezervare a splinei - fie tratamentul conservator, fie o tehnică chirurgicală conservatoare. Aceste schimbări se datorează recunoaşterii asocierii splenectomiei cu un risc crescut pentru infecţii şi mai ales cu o formă de sepsis foarte sever postsplenectomie prezentă în până la 1 % din pacienţii cu splenectomie şi care induce o mortalitate de până la 80 % (1). Pe de altă parte, o splină lezată lăsată „in situ" poate constitui oricând sursa unei hemoragii ce pune imediat în pericol viaţa pacientului.

Scopul acestui studiu este de a analiza retrospectiv pentru pacienţii cu TS metodele de tratament, factorii de selecţie pentru tratamentul oferit şi rezultatele obţinute.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost luaţi în studiu toţi pacienţii cu TS, contuzii şi plăgi, internaţi în perioada 1994 - 2003 în Clinica de Chirurgie a Spitalului de Urgenţe Iaşi. Au fost înregistrate datele demografice ale pacienţilor, mecanismul de producere, leziunile asociate, scorul de severitate traumatică (SST), atitudinea în urgenţă, datele intraoperatorii, modalităţile de tratament, rezultatele, prezenţa sau absenţa stării de şoc la internare. Urmărirea postoperatorie a fost realizată pe perioade de maximum 3 luni, media fiind de 5,1 săptămâni. Pacienţii au fost împărţiţi în două grupuri: un prim grup, grupul I, pentru care s-a intervenit chirurgical practicându-se fie splenectomie, fie o tehnică de conservare a splinei şi grupul II pentru care iniţial a fost propus tratamentul conservator.

REZULTATE

Un număr de 77 de pacienţi cu TS au fost internaţi în Clinica de Chirurgie a Spitalului de Urgenţe Iaşi în perioada 1994 - 2003. Au fost 50 de bărbaţi (64,93%) şi 27 de femei (35,06%), vârsta medie fiind de 34,12 ani (variaţii de la 18 la 82 ani). În ceea ce priveşte mecanismul, 69 de leziuni (89,61%) s-au produs prin mecanism contuziv şi 8 (10,38%) prin plăgi. Leziunile intraabdominale asociate au fost prezente la 44 din pacienţi (57,14%), 33 de pacienţi suferind leziuni izolate ale splinei (42,85%). Au existat şi 46 de pacienţi (59,74%) cu leziuni asociate extraabdominale. Starea de şoc hipovolemic a fost înregistrată la internare la 51 de pacienţi (66,23%), iar SST mediu a fost de 21,6 (9-75).

Pacienţii care s-au prezentat cu semne de hemoragie cataclismică intraabdominală au fost transportaţi direct în sala de operaţie şi s-a intervenit chirurgical (21 cazuri - 27,27%). Pacienţii cu instabilitate hemodinamică ce au răspuns la resuscitarea cu substanţe cristaloide (39 pacienţi) au fost internaţi în secţia ATI şi au beneficiat de explorări paraclinice - lavaj peritoneal diagnostic (LPD) şi examen echografic (20 şi, respectiv, 24 de pacienţi). Un număr de 17 pacienţi s-au prezentat fără semne de şoc hemoragic şi au beneficiat de examen echografic (9 pacienţi) şi examen computer tomografic (CT) (7 pacienţi).

Un număr de 19 pacienţi a fost propus iniţial pentru tratament conservator, în final rata de succes fiind doar de 26,31% (5 pacienţi). S-a intervenit chirurgical imediat la 52 de pacienţi (67,53%) şi tardiv la 14 pacienţi (eşecurile tratamentului conservator). S-au practicat 66 de splenectomii (85,71%) şi pentru 6 cazuri s-a realizat o tehnică de prezervare a splinei (3 splenorafii şi 3 aplicări de agenţi hemostatici - 7,79%). În tabelul I sunt redaţi comparativ câţiva parametri între cele 2 grupuri luate în studiu:

- Pentru grupul de pacienţi trataţi printr-o tehnică conservatoare (6 pacienţi) nu s-a înregistrat nici un eşec şi nici un deces. Din 5 pacienţi trataţi cu succes conservator, 4 au avut leziuni izolate ale splinei, iar unul a prezentat un traumatism toracic cu fracturi costale asociate. Pentru pacienţii din primul grup, 58 la număr, 21 de splenectomii au fost efectuate în condiţii de urgenţă imediată, 18 din aceşti pacienţi fiind politraumatizaţi, 14 prezentând leziuni de gradul IV şi V (66,66%) (tab. II).
- Pentru grupul I s-au înregistrat 2 decese intraoperatorii şi 2 decese postoperatorii, cauza fiind exsanguinarea şi polimorfismul lezional (6,89%). Pentru grupul de 14 pacienţi operaţi tardiv s-au înregistrat 2 decese, unul intraoperator prin hemoragie fulminantă, şi unul postoperator (14,28%). Pentru pacienţii trataţi cu succes conservator nu s-a înregistrat nici un deces.

TABELUL I

Parametri comparativi între cele două grupuri cu TS

		Număr	Vârsta (ani)	SST mediu	Grad IV şi V
Grup I		58	47,2	24,2	28 pacienţi - 48,27%
Grup II	Eşec	14	40,1	16	5 pacienţi – 35,71%
	Succes	5	33,5	9	1 pacient - 20%

TABELUL II

Distribuţia pe grade a TS pentru cele două loturi de pacienţi

Grad	Grup I (58 pacienti)		Grup II (19 pacienti)	
I			1	5,26%
II	17	29,31%	5	26,31%
III	27	46,55%	8	42,10%
IV şi V	14	29,31%	5	26,31%

DISCUŢII

Tratamentul pacienţilor adulţi cu TS reprezintă încă un subiect controversat. Riscul ca o leziune splenică ce nu sângeră la un moment dat să reia această sângerare într-o manieră fulminantă a făcut ca splenectomia să fie considerată, mulţi ani, cea mai bună atitudine terapeutică. Pe celălalt taler al balanţei trebuie pus riscul sepsisului postsplenectomie, cu forma sa cea mai gravă, rata de deces pentru forma severă fiind de până la 80%, iar riscul de deces pe perioada vieţii crescând cu 0,025% (1,2,3). Încercările de a combate forma de şoc toxicoseptic postsplenectomie (antibioprofilaxie, vaccinuri sau autotransplantare splenică) nu s-au dovedit foarte eficiente (1). Din fericire rata comunicată în literatură pentru aceste forme severe este de 0,5 - 1% (3). Plecând de la aceste considerente, decizia de a efectua o splenectomie sau de a păstra splina rămâne de multe ori o dilemă pentru chirurg.

Chirurgul care ia decizia de a trata conservator un pacient trebuie să ştie că există întotdeauna posibilitatea de a omite leziunile asociate intraabdominale şi în special ale organelor cavitare. Pe seria noastră, la cei 14 pacienţi la care tratamentul a eşuat, în 4 cazuri pacienţii au dezvoltat abdomen acut peritonitic datorat unor leziuni ale tubului digestiv (1 stomac, 2 intestin subţire şi 1 colon) omise la examenul iniţial. Aceşti pacienţi au beneficiat de examene - LPD şi echografie, ceea ce arată că aceste examene nu sunt suficiente pentru diagnosticul leziunilor cavitare, de aceea examenul CT şi laparoscopia ar trebui asociate mai frecvent ca modalităţi de diagnostic pentru a scădea rata unor astfel de omisiuni.

La baza deciziei intervenţiei chirurgicale trebuie să stea instabilitatea hemodinamică şi abdomenul acut peritonitic. Au fost realizate 66 de splenectomii (85,71%), 21 în urgenţă imediată, 31 în primele 6 ore de la internare şi 14 tardiv (3 zile - 2 săptămâni). Instabilitatea hemodinamică a prezentat o indicaţie pentru 35 pacienţi (53,03%), iar abdomenul peritonitic pentru 9 pacienţi (13,63%). Pentru ceilalţi 22 pacienţi indicaţia de splenectomie a fost stabilită doar pe baza diagnosticului de leziune splenică şi prezenţei hemoperitoneului (30,3%). Pe perioada studiului doar 24,67% din pacienţi au fost propuşi pentru tratament conservator, ceea ce se înscrie în partea inferioară a limitelor date de studiile din SUA de 22 - 67%(3). Rata de succes a fost doar de 26,31% (5 pacienţi), ceea ce este departe de statisticile mondiale, unde rata de succes merge de la 52 la 97% (3). Acest procent mic de succes se datorează unor posibilităţi limitate de selecţie a pacienţilor pentru tratament conservator şi mai ales absenţei examenului CT. Pentru grupul de pacienţi tratat conservator (7,79%), rata de succes a fost de 100%. Clancy pe 1255 de pacienţi cu traumatisme splenice comunică o rată de 13% a terapiei conservatoare şi o rată de succes de 94% (4). În obţinerea unor rezultate bune, selectarea cât mai adecvată a pacienţilor pentru terapie conservatoare rămâne o problemă, dintre diferitele criterii propuse nici unul nefiind suficient de corect în a evita efectuarea unei laparotomii (1,5). Studiile arată că o serie de alţi factori nu trebuie să influenţeze decizia de a opera sau nu un TS - vârsta, gradul leziunii, tensiunea arterială sistolică iniţială, mărimea

TABELUL III

Comparaţie a datelor din literatură privind rezultatele în TS

	Clancy et al. (1997)	Pachter et al. (1998)	Sanders et al. (1999)	Aseervatham et al. (2000)	Clinica de Urgenţă Chirurgicală (2003)
Splenectomii	48%	29%	31,2%	37,64%	85,71%
Tehnici de conservare	12%	17%	29,2%	16,47%	7,79%
Tratament nonoperator	40%	54%	39,58%	45,88%	6,49%

hemoperitoneului, alterarea statusului mental (6). Privind la statistica noastră observăm că unii din aceşti factori au stat totuşi la baza deciziei terapeutice - prezenţa unui hemoperitoneu mare descris echografic şi prezenţa leziunilor splenice severe.

Examenul echografic a constituit principala explorare pentru aceşti pacienţi, acesta fiind efectuat imediat la internare şi repetat la patul pacientului la interval scurt. Din păcate, accesul la examenul CT a fost limitat, acesta fiind la distanţă de sala de operaţii, iar riscul unei hemoragii pe parcursul transportului şi examenului nefiind asumat de chirurgi. Doar 8 pacienţi au beneficiat de examenul CT, lipsa acestui examen extrem de fiabil (sensibilitate şi specificitate pentru leziunile splenice >90% şi specificitate 94%, sensibilitate 92%, acurateţe 94% pentru leziunile tubului digestiv) crescând rata laparotomiilor nepermis de mult. Examenul CT este valoros în diagnosticul leziunilor splenice, dacă aceasta sângeră activ sau nu, precum şi în detectarea altor leziuni intraabdominale. Gradul leziunilor splenice prin examenul CT nu trebuie să stea la baza deciziei terapeutice. Pe seria noastră un pacient cu leziune de gradul IV (2,70%) a fost tratat cu succes conservator, leziunile de gradul IV şi V fiind tratate prin splenectomie, în timp ce tehnicile conservatoare au fost rezervate doar leziunilor uşoare (gradul I, II şi III). Pentru 22 de pacienţi considerăm că decizia splenectomiei a fost luată prea uşor, aceşti pacienţi putând foarte probabil beneficia de tratament conservator - fie nonoperator, fie o tehnică conservatoare. Tehnicile conservatoare - aplicarea de agenţi topici, compresiunea directă, splenorafia şi splenectomia parţială trebuie să reprezinte soluţia pentru leziunile de gradul II şi III. Din păcate, doar 6 pacienţi au beneficiat de tratament conservator (3 splenorafii şi 3 aplicări de agenţi topici), chirurgul nefiind probabil familiarizat cu aceste tehnici, de asemenea lipsa unor astfel de agenţi hemostatici, fire de sutură adecvate sau a altor dispozitive specifice a condus la această rată foarte mică de aplicare a tehnicilor conservatoare (tab. III).

CONCLUZII

Experienţa noastră în tratamentul TS arată, deşi pe un număr mic de pacienţi, că tratamentul nonoperator şi tehnicile de conservare a splinei pot fi realizate cu rezultate acceptabile. Selectarea pacienţilor pentru tratament trebuie să fie foarte riguroasă, la baza acesteia stând în principal stabilitatea hemodinamică şi prezenţa sau absenţa abdomenului acut peritonitic. Examenul CT este absolut necesar pentru diagnosticul leziunilor splenice şi pentru leziunile tubului digestiv, dar aceasta nu trebuie luat în considerare ca factor predictiv al rezultatelor şi deciziei terapeutice. Considerăm că splenectomia este utilizată încă mult prea mult, numeroşi pacienţi putând beneficia de o tehnică de conservare a splinei sau de tratament nonoperator. Pacienţii cu TS propuşi pentru tratament conservator trebuie monitorizaţi îndeaproape, iar o sală de operaţii trebuie să fie disponibilă oricând. Este necesară o familiarizare a chirurgului cu tehnicile de prezervare splenică (splenorafii, splenectomii parţiale), dar şi o dotare tehnică corespunzătoare (instrumentar, materiale, accesul la examenul CT, la angiografie şi embolizare, la laparoscopie) pentru îmbunătăţirea rezultatelor imediate şi pe termen lung.

BIBLIOGRAFIE

1. Aseervatham R, Muller M. Blunt trauma to the spleen. *Aust NZ J Surg* 2000 ; 70 : 333-337.
2. Pachter HL, Guth AA, Hofstetter SR, Spencer FC. Changing patterns in the management of splenic trauma : the impact of nonoperative management. *Ann Surg* 1998 ; 227 (5) : 708-719.
3. Sanders MN, Civil I. Adult splenic injuries : treatment patterns and predictive indicators. *Aust NZ J Surg* 1999 ; 69 : 430-432.
4. Clancy TV, Ramshaw DG, Maxwell JG et al. Management outcomes in splenic injury : a statewide trauma center review. *Ann Surg* 1997 ; 226 (1) : 17-24.
5. Uranus S, Pfeifer J. Nonoperative treatment of blunt splenic injury. *World J Surg* 2001 ; 25 : 1405-1407.
6. Schwab CW. Selection of nonoperative management candidates. *World J Surg* 2001 ; 25 : 1389-1392.

NOUTĂŢI

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ SEVERĂ DE CAUZĂ INTRAHEPATICĂ NON-CIROTICĂ ŞI TRANSPLANTUL HEPATIC

Hipertensiunea portală severă de cauză intrahepatică non-cirotică poate fi idiopatică sau asociată cu expunerea la unii factori toxici sau cu unele anomalii vasculare, ale tractului biliar sau anomalii de dezvoltare. Managementul cazurilor implică administrarea unor tratamente medicamentoase sau realizarea de şunturi, mijloace terapeutice care dau rezultate foarte bune la majoritatea pacienţilor. Studiul de faţă a încercat să stabilească motivele pentru care unii pacienţi ar necesita transplant ortotopic de ficat (TOF). Au intrat în studiu 16 pacienţi (11 de sex masculin), având media de vârstă 47 de ani, transplantaţi pentru hipertensiune portală de cauză intrahepatică non-cirotică. S-au urmărit particularităţile clinice şi aspectul macro- şi microscopic al ficatului, anterioare transplantului. Dintre manifestările clinice sunt enumerate varicele gastrointestinale (n=12), ascita (n=8), encefalopatia şi sindromul hepatopulmonar (n=3). Din punct de vedere clinic, radiologic şi/sau histologic, diagnosticul de ciroză a fost pus eronat la 13 (81%) dintre pacienţi. Examenul macroscopic al ficatului înlocuit a arătat o greutate medie de 1100g, iar în 12 cazuri s-a notat prezenţa aspectului nodular. Din punct de vedere histologic, în toate cazurile s-au găsit anomalii vasculare, la 15 cazuri hiperplazie nodulară regenerativă şi la 9 pacienţi fibroză septală incompletă. După transplant, la 2 pacienţi s-a observat hiperplazie nodulară regenerativă moderată, iar un alt pacient a dezvoltat semne de hipertensiune portală. Studiul a arătat că fiecare dintre pacienţii cu hipertensiune portală de cauză intrahepatică non-cirotică prezentau semne severe de boală, care au reclamat efectuarea transplantului. Autorii precizează că, în stadii avansate, este dificil un diagnostic precis ; 81% dintre pacienţi erau „purtătorii" diagnosticului de ciroză. Examenul anatomo-patologic a arătat însă anomalii vasculare, hiperplazie nodulară regenerativă şi procese de fibroză dar nu ciroză. După transplant, prognosticul pe termen lung al acestor pacienţi este unul bun. (Krasinskas AM, Eghtesad B, Kamath PS et al. Liver transplantation for severe intrahepatic noncirrhotic portal hypertension. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 627-634).

Mihaela Trifan

ASPECTE ALE CHIRURGIEI DE URGENŢĂ LA PACIENTUL VÂRSTNIC

Lidia Andriescu, Emilia Patraşcanu, R. Dănilă, B. Bădic, C. Rădulescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Chirurgie

ACUTE SURGICAL PATHOLOGY OF THE ELDERLY (Abstract): The consequence of demographic aging is an increase of surgical pathology of the elderly, concerning both number and complexity of the cases. To asses the nature of geriatric surgical pathology and the effect of co-morbidities on surgical outcome, a retrospective study was carried out on a series of 401 patients aged over 75, treated in the IIIrd Surgical Unit in the period 2002-2003. 132 patients were admitted as acute cases and 94 of them were operated: 62 required immediate surgery and 32 required delayed operations. According to the nature of the diseases, benign surgical conditions were encountered in majority of the cases (78 cases). The diagnostics requiring immediate operations were: complicated hernias, perforated peptic ulcer, lower limb acute ischemia. Delayed emergency operations were performed for: acute colecystitis, biliary lithiasis with angiocolitis and complicated gastric cancer. Cardiovascular pathology was recorded as the most frequent co-morbidity. Hospital mortality rate of 32.9 % resulted mainly from cases with mesenteric infarction and generalized peritonitis, as well as from delayed emergencies such as complicated gastric and colon cancer. The most frequent causes of death following surgery were: cardiac failure, sepsis and multiple organ failure. **Key words**: EMERGENCY SURGERY, ELDERLY, COMORBIDITY

În România îmbătrânirea demografică s-a accentuat după cel de al doilea război mondial, deşi prezintă o întârziere evidentă faţă de ţările occidentale, acest fenomen fiind explicat prin scăderea natalităţii şi progresele medicinei corelate cu un nivel de trai mai bun.

În 1930 persoanele vârstnice reprezentau 6,9 % din populaţie, comparativ cu 2002 când vârstnicii reprezentau aproximativ 14 % din populaţia totală. Distribuţia pe sexe este relativ echilibrată: bărbaţi 11,96 % / femei 16,06 %, predominând mediul rural (22,6 %) faţă de cel urban (12,1 %)(sunt exprimate procente din numărul total de bărbaţi, respectiv femei). Speranţa medie de viaţă la naştere în perioada 1999 - 2001 a fost de 71,19 ani, cu valoarea de 67,69 ani pentru bărbaţi şi 74,84 ani pentru femei (1).

În funcţie de numărul anilor, O.M.S. împarte persoanele vârstnice astfel (2):

- între 65 - 75 ani - trecerea spre bătrâneţe sau "perioada de vârstnic";
- între 75 - 85 ani - bătrâneţea medie sau "perioada de bătrân";
- peste 85 ani - stadiul marii bătrâneţe sau "perioada de longeviv".

Ritmul de îmbătrânire este condiţionat de factori genetici, de mediu şi patologici. În momentul de faţă se poate interveni numai asupra ultimilor doi factori (2).

Patologia subiectului vârstnic se distinge de cea a adultului prin următoarele: existenţa bolilor asociate, tablouri clinice atipice cu simptomatologie neconformă, alte criterii pentru diagnosticul diferenţial, convalescenţa prelungită, disreactivitate farmacologică.

SCOPUL LUCRĂRII

- Evaluarea patologiei chirurgicale de urgenţă la pacientul peste 75 de ani;
- Impactul co-morbidităţii asupra rezultatului postoperator;
- Analiza morbidităţii şi mortalităţii postoperatorii la bolnavul vârstnic.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au analizat 401 bolnavi cu vârsta mai mare de 75 de ani, internaţi în Clinica a III-a Chirurgie a Spitalului Universitar "Sf. Spiridon", în perioada ianuarie 2002 - decembrie 2003, dintre care 132 au reprezentat urgenţe chirurgicale.

Cei 94 bolnavi operaţi au fost structuraţi pe 2 categorii: pacienţi care necesită o intervenţie imediată (urgenţe imediate) şi pacienţi la care intervenţia se temporizează din diverse motive (urgenţe amânate).

Datele clinice, paraclinice, tipul intervenţiei chirurgicale, complicaţiile postoperatorii şi cauzele de deces s-au obţinut prin prelucrarea foilor de observaţie clinică, a foilor de terapie intensivă, a protocoalelor operatorii, a buletinelor anatomo-patologice şi a protocoalelor necroptice.

TABELUL I

Ponderea cazurilor operate în urgenţă

Total pacienţi internaţi > 75 ani	401
Urgenţe	132
Bolnavi operaţi	94
Urgenţe imediate	62 (66%)
Urgenţe amânate	32 (34 %)
Bolnavi neoperaţi	38

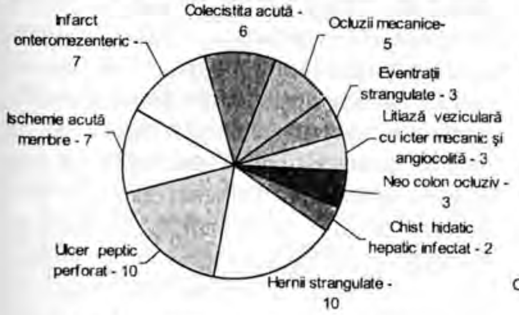


Fig. 1. Diagnostic urgenţe imediate

REZULTATE

Din cei 132 bolnavi care au fost internaţi cu un diagnostic chirurgical de urgenţă, 94 au fost operaţi, restul prezentând un risc anestezic şi chirurgical prea mare faţă de beneficiul operaţiei.

Din totalul de 94 pacienţi operaţi în urgenţă, predomină sexul feminin (63 cazuri - 67%), cu o pondere mai mare a cazurilor ce au constituit urgenţa imediată 62 - 66% (tab. I).

După tipul patologiei, predomină afecţiunile benigne (83%), fiind înregistrate diferenţe semnificative mai ales pentru situaţiile de urgenţă imediată (tab. II).

Cele mai frecvente afecţiuni operate în urgenţă imediată au fost herniile şi eventraţiile strangulate (13 cazuri - 13,8%) şi ulcerul peptic perforat (10 cazuri - 10,6%) (fig. 1).

Cea mai frecventă patologie operată în urgenţă amânată a fost cea biliară (cole-

TABELUL II

Ponderea urgenţelor funcţie de patologie

	Malign	Benign	Total
Urgenţă imediată	5	57	62
Urgenţă amânată	11	21	32
Total	16 (17%)	78 (83%)	94

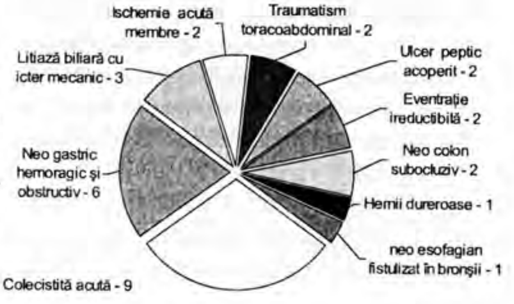


Fig. 2. Diagnostic urgenţe amânate

TABELUL III
Patologia asociată

Antecedente patologice	Nr. cazuri
Cardiovasculare	67 (31%)
Neurologice	8
Diabet zaharat	6
Hepatopatii cronice	4
Total	85

TABELUL V
Complicaţii postoperatorii la pacienţii operaţi în urgenţă

Tip complicaţii	Nr. cazuri
Cardio-vasculare	13 (13,8%)
Insuficienţă renală acută	11
Sindrom febril prelungit	10
Insuficienţă respiratorie	6
Sindrom septic	6
Fistule digestive	5
Hernie strangulată	2
Fasceită necrozantă	2
Complicaţii hepatice - decompensare hepatică	2
Total	57 (60,6%)

TABELUL IV
Intervenţii chirurgicale efectuate în urgenţă

Tip intervenţie efectuată în urgenţă	Nr. intervenţii
Colecistectomie	21 (22,3%)
Enterectomii	14 (14,9%)
Cura herniei	11 (11,7%)
Laparotomie diagnostică	9
Gastrectomie+Gastroentero -anastomoză	6
Embolectomie	6
Cura eventraţiei	5
Hemicolectomie	4

TABELUL VI
Cauzele de deces

Cauza de deces	Nr. cazuri
Stop cardio-respirator	9
Insuficienţă organică multiplă	6
Şoc septic	6
Şoc hemoragic	4
Insuficienţă renală acută	3
Embolie pulmonară	2
Sindrom Mendelson	1
Total	31 (32,8%)

cistita acută şi litiaza biliară cu angiocolită - 12 cazuri, 12,8%) urmată de neoplasmul gastric complicat (6 cazuri - 6,4%) (fig. 2).

Comorbiditatea cea mai frecventă a fost reprezentată de afecţiunile cardiovasculare : hipertensiunea arterială, cardiopatia ischemică, tulburări de ritm, sechele infarct miocardic (67 cazuri - 71,3%) (tab. III).

Cele mai frecvente intervenţii efectuate în urgenţă sunt reprezentate de colecistectomie, enterectomie şi cura herniilor (tab. IV).

Complicaţiile postoperatorii cel mai des întâlnite au fost complicaţiile cardiovasculare, complicaţii care au influenţat semnificativ rata de mortalitate postoperatorie (tab. V).

Durata de spitalizare a pacienţilor operaţi în urgenţă a variat între 1 şi 60 de zile cu o medie de 15,6 zile. De remarcat faptul că 61,7% (58 pacienţi) nu au necesitat nici o zi de monitorizare în secţia de terapie intensivă.

S-au înregistrat 31 decese (tab. VI) reprezentând 32,9% din totalul cazurilor, cele mai multe la pacienţii din grupa de patologie benignă, operaţi în urgenţă imediată (10 cazuri - 10,6%).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Patologia chirurgicală a pacienţilor cu vârsta mai mare de 75 ani este reprezentată într-o treime din cazuri (32,9%) de afecţiuni acute ce necesită intervenţii chirurgicale de urgenţă. Dintre aceştia 65,9% (62 de cazuri) au reprezentat urgenţe imediate. Predominanţa sexului feminin (67%) pe ansamblul urgenţelor operate poate fi explicată şi de speranţa de viaţă mai mare. În ceea ce priveşte tipul de patologie, au predominat afecţiunile benigne, mai ales cele operate în urgenţă imediată. Herniile şi eventraţiile strangulate precum şi ulcerul peptic perforat au reprezentat cele mai frecvente afecţiuni operate în urgenţă imediată, urmate de patologia vasculară de urgenţă - infarctul enteromezenteric şi ischemia acută de membre. Din urgenţele amânate, pe primele locuri se clasează patologia biliară, urmată de neoplasmul gastric complicat.

Ponderea diferitelor afecţiuni, mortalitatea postoperatorie de 32,9% şi morbiditatea de 60,6% înregistrate în seria noastră concordă cu cele ale autorilor occidentali (3), iar patologia cardiovasculară a reprezentat comorbiditatea cea mai importantă, cu un impact semnificativ asupra mortalităţii postoperatorii.

Din analiza datelor de literatură reiese că factorii prognostici cei mai importanţi pentru evoluţia postoperatorie sunt riscul anestezic (scorul ASA), momentul şi durata intervenţiei chirurgicale, mai puţin vârsta pacientului, majoritatea autorilor recomandând ca vârsta să nu fie elementul decisiv în stabilirea indicaţiei operatorii (4,5,6,7).

Se remarcă, de asemenea, predominanţa unor afecţiuni chirurgicale benigne, care operate în condiţii elective ar reduce mult morbiditatea şi mortalitatea postoperatorie (8).

În concluzie, se impun o serie de măsuri de creştere a adresabilităţii pacienţilor vârstnici în serviciile chirurgicale, printr-o colaborare mai bună cu reţeaua primară şi specialiştii în geriatrie.

BIBLIOGRAFIE

1. Bogdan C. *Geriatrie*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1997, 18-34.
2. Haulică I. *Fiziologie umană*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1999, 932-945.
3. Di Palo S, Giangreco L, Vignali A, Carlucci M, Staudacher C. Surgery in the very old patient : evaluation of factors linked to the postoperative morbidity and mortality. *Aging* 1995 ; 7 (2) : 110-116.
4. Dunlop WE, Rosenblood L, Lawrason L. Effects of age and severity of illness on outcome and length of stay in geriatric surgical patients. *Am J Surg* 1993 ; 165 (5) : 577-580.
5. Abbas S, Booth M. Major abdominal surgery in octogenarians. *NZ Med J* 2003 ; 116 : 322 - 325.
6. El-Haddawi F, Abu-Yidan FM, Jones W. Factors affecting surgical outcome in the elderly at Auckland Hospital. *ANZ J Surg* 2002 ; 72 (8) : 537-541.
7. Arenal JJ, Bengoechea-Beeby M. Mortality associated with emergency abdominal surgery in the elderly. *Can J Surg* 2003 ; 46 (2) : 111-116.
8. Thomas DR, Ritchie CS. Preoperative assessment of older adults. *J Am Geriatric Soc* 1995 ; 43 (7) : 811-821.

NOUTĂŢI

COMPLICAŢIILE EXTRA-INTESTINALE ALE INFECŢIEI CU *SALMONELLA ENTERICA*

Febra tifoidă generată de *Salmonella enterica* seroptipul Typhi (*S. typhi*), are o prevalenţă la nivel mondial cuprinsă între 12-33 milioane de cazuri. Patogeneza acestei boli depinde de mărimea dozei ingerate, de virulenţa serotipului, de răspunsul imun al gazdei - care a fost sau nu expusă anterior la o agresiune similară- şi de factorii locali de protecţie. Dintre numeroasele complicaţii extra-intestinale ale infecţiei cu *S. typhi* se pot aminti cele de la nivelul sistemului nervos central (3-35%), cele cardiovasculare (1-5%), pulmonare (1-86%), osteoarticulare (sub 1%), hepatobiliare (1-26%) sau uro-genitale (sub 1%). Datorită unui fenomen de rezistenţă la antibiotice din ce în ce mai puternic, în tratamentul febrei tifoide şi al complicaţiilor sale, s-a impus folosirea fluoro-quinolonelor şi a cefalosporinelor de generaţia a III-a (Huang DB, DuPont HL. Problem pathogens : extra-intestinal complications of *Salmonella enterica* serotype Typhi infection. *Lancet Infect Dis* 2005 ; 5 : 341-348).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

CHIRURGIE ARTICOLE ORIGINALE

ASPECTE CLINICE ALE PLĂGILOR ÎNJUNGHIATE ALE INIMII CONSIDERAŢII ASUPRA A 20 DE CAZURI

Şt. Mihalache, Petronela-Dana Adăscăliţei
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Urgenţe Chirurgicale

CLINICAL ASPECTS OF CARDIAC STAB WOUNDS. 20 CASES REPORT (Abstract): Penetrating cardiac wounds are the most dramatic injuries which need a rapid diagnosis and surgical intervention. This clinical pathology has a high increasing incidence in the whole world. We aimed to present our personal experience in such cases. The study was carried out along a period of 31 years. From 1974 to 2004, 20 patients (mean age, 34 years; 17 male) with penetrating cardiac stab wounds were treated. The initial clinical presentation was cardiac tamponade ("blue injured"-8 patients, 40%), hemorrhagic shock („white injured"-3 patients, 15%), both being implied with 8 patients (40%), one of the aspects being predominant. One patient was stabile. All patients were immediately transfered to the operating room. The left ventricle was found to be the most frequent site of injury (7 patients, 35%), followed by right atrium (6 patients, 30%), right ventricle (4 patients, 20%), left atrium (1 patient, 5%) and both ventricles (1 patient, 5%). There were 17 (85%) penetrating cardiac wounds, 2(10%) transfixiant stab injuries and one (5%) nonpenetrant cardiac wound. Cardiorrhaphy was performed in all cases. The postoperative complication was pneumonia in 2 cases. In the present study, the survival rate was significantly high (80%). In conclusion, these promising results suggest that a wound with a severe prognosis may be turned into a relative trauma, harmless for the patients who will survive until surgical admission. **Key words**: PENETRATING CARDIAC WOUNDS, CARDIOGENIC SHOCK, HEMORRHAGIC SHOCK, CARDIORRHAPHY

Plăgile inimii, prin gravitatea extremă a leziunilor, constituie, în orice moment, un dificil exerciţiu profesional pentru chirurgul traumatolog, tabloul clinic fiind impresionant. Frecvenţa cazurilor este în creştere în ţara noastră. Cordul, considerat până în secolul al XIX-lea, organul de care medicul nu trebuia să se atingă, astăzi este abordat din unghiurile unei diverse şi complicate patologii, traumatismele penetrante reprezentând urgenţe extreme. În 1996 s-a comemorat a 100-a aniversare a primei suturi cu succes a unei plăgi cardiace (1).

MATERIAL ŞI METODĂ

În acest studiu au fost analizate 20 de cazuri tratate în Clinica Urgenţe Chirurgicale, pe o perioadă de 31 ani (august 1974 - iunie 2004). Elementele principale studiate au fost: diferitele aspecte clinice sub care s-au prezentat pacienţii cu plagă cardiacă şi particularităţile tehnicii chirurgicale, elemente care au impus studiul separat al fiecărui caz.

S-au evaluat: datele demografice, aspectul clinic la prezentare, starea preoperatorie, posibilitatea efectuării examenelor paraclinice în funcţie de toleranţa pacienţilor, tratamentul chirurgical, cu aplicarea tehnicilor speciale justificate de leziunile asociate intraoperator, anatomia patologică a acestora, evoluţia, starea la externare şi durata spitalizării.

REZULTATE

A predominat sexul masculin (17 pacienţi, 85%), mai ales tineri (20-29 ani-11 cazuri, 55%). Pacienţii care aparţin profesiei de muncitor au fost cei mai afectaţi (9 cazuri, 45%). 19 leziuni cardiace au fost penetrante (95%), un singur pacient având plagă pericardică şi plagă cardiacă nepenetrantă. Aspectele clinice notate: „rănit alb", exsanguinat, cu şoc hemoragic, urmare a unei plăgi prin care s-a evacuat rapid o cantitate mare de sânge; „rănit albastru", cu tamponadă cardiacă, cu jugulare turgescente, asurzirea zgomotelor cardiace, scăderea tensiunii arteriale.

La aceste semne se mai pot adăuga şi altele care să sugereze o jenă în umplerea cavităţilor: dispnee, tahicardie, lipotimie, transpiraţii reci. Pot coexista ambele aspecte (tab. I).

17 pacienţi (85%) au prezentat şoc hemoragic, răniţii având o breşă largă (plagă mare, de cuţit, adesea răsucit), prin care s-a produs exsanguinare, şi chiar stop cardiac.

Examenele paraclinice (EKG, examen radiologic) au o mică importanţă decizională, diagnosticul clinic fiind elementul princeps în terapeutica urgentă a traumatismelor penetrante ale inimii.

În totalitatea lor, plăgile inimii au fost situate în zona periculoasă a lui Zeibler-Mondor sau aria Sauer, cele mai multe fiind la nivelul ventriculului stâng (7 cazuri, 35%).

În cele 20 de cazuri s-a procedat la sutură cardiacă, singurul gest eficient care poate controla sângerarea catastrofală de la acest nivel.

TABELUL I
Clasificarea pacienţilor după aspectul la internare

Aspect clinic	Nr. cazuri (%)
„Rănit alb"	3 (15%)
„Rănit albastru"	8 (40%)
Aspecte intricate	8 (40%)
Stabil hemodinamic	1 (5%)
TOTAL	20

S-au înregistrat 11 cazuri (55%) de leziuni asociate care au fost rezolvate după cardiorafie.

14 cazuri au avut o evoluţie postoperatorie bună (70%), în 2 (10%) s-a notat pneumonie, cu evoluţie ulterioară favorabilă, sub terapie cu antibiotice. Au existat 4 decese (20%).

DISCUŢII

Temutele plăgi ale inimii pot fi convertite în leziuni abordabile, cu rezultate bune dacă sunt respectate cu stricteţe cronologia şi rapiditatea succesiunii etapelor de diagnostic şi tratament.

În cazuistica noastră, care este superpozabilă ca frecvenţă (aprox. 1 caz/an) cu cele comunicate în literatura medicală mondială, în timp de pace (2), toate plăgile au fost produse prin armă albă.

Bolnavii cu leziuni ale inimii care ajung în serviciul nostru (cei mai mulţi decedează la locul producerii accidentului, chiar în primele minute), prezintă tablouri clinice determinate de: arma albă, responsabilă de leziunea înjunghiată,mărimea plăgii (un factor dintre cei mai importanţi, deoarece dimensiunile care depăşesc 3 cm sunt urmate de deces) şi localizarea anatomică a leziunilor.

Dintre principalele sindroame prezente în leziunile traumatice ale inimii, enunţate în literatură (3), în observaţiile noastre s-au

TABELUL II
Clasificarea pacienţilor după mărimea plăgii cardiace

Mărimea plăgii cardiace	Nr. cazuri (%)
1-1,5 cm	12 (60%)
2-2,5 cm	5 (25%)
3-4 cm	3 (15%)
TOTAL	20

notat, cel mai frecvent, primele trei : hemoragia, tamponada cardiacă acută şi tulburările de ritm cardiac.

Un rol important l-a avut clasificarea clinică a plăgilor cardiace penetrante, în cele 5 categorii, care împart pacienţii, intermediar, între cei fără viaţă şi cei cu prezentare bună (4,5).

Majoritatea au constituit-o bolnavii cu plăgi de dimensiuni cuprinse între 1-1,5 cm (12 cazuri, 60%), anxioşi, dispneici, în stare de şoc, dar într-un stadiu compatibil cu viaţa (tab. II).

Subliniem că procentul implicării uneia sau alteia dintre camerele cardiace în mecanismul plăgilor penetrante nu este relaţionat cu etiologia acestora.

Pericardul rămânând deschis din momentul agresiunii, semnele prezente şi simptomele sunt de hemoragie, hemotorax variabil şi hemomediastin.

Pulsul, scăzut sau filiform, împreună cu paloarea tegumentară şi hipotensiunea arterială, reprezintă semnele caracteristice ale plăgii cardiopericardice (6).

În cazul „răniţilor albaştri", cu hemopericard sau tamponadă cardiacă, iniţial primul a avut un efect benefic, realizând hemostaza provizorie, dar, creşterea presiunii intrapericardice a fost urmată de efecte nedorite şi de instalarea tamponadei cardiace. Diagnosticul clinic al acesteia s-a stabilit pe triada de compresiune a lui Beck care face parte, la rândul său, din triada simptomatică a lui Borchardt.

Cazurile cu leziuni asociate ale organelor toracice au pus probleme deosebite în ceea ce priveşte abordul chirurgical, iar în unica situaţie de vătămare a diafragmului şi a marelui epiploon, simptomatologia de bază a fost intricată cu cea a interesării abdominale.

Prognosticul plăgilor inimii depinde în mare parte de rapiditatea intervenţiei, existând o singură excepţie (tab.III), decesele înregistrate de noi rezultând din întârzierea prezentării în serviciu, mărimea excesivă a plăgii, localizarea lor (în 3 cazuri, 15%, la nivelul atriului drept) şi din faptul că un caz a fost plagă transfixiantă.

TABELUL III

Clasificarea pacienţilor după timpul de la producerea accidentului la operaţie

Intervalul de timp	Nr. cazuri (%)
10-30 minute	8 (40%)
35 minute-1 oră	6 (30%)
1,5 ore-2,5 ore	5 (25%)
14 zile	1 (5%)
TOTAL	20

S-a înregistrat o supravieţuire de 80%, mult mai bună decât cea raportată de unii autori - 44% (7,8) sau chiar sub acest procent în plăgile multi-camerale, în special cu interesarea marilor vase, ajungând până la 0 la cele împuşcate (9,10) şi comparativă cu ratele ridicate obţinute de alţi autori (11,12).

CONCLUZII

Aspectele clinice la prezentare ale plăgilor inimii sunt dominate de două situaţii dramatice, una prin finalitate (decedaţi), cealaltă prin posibilitatea aceleaşi finalităţi (tamponadă cardiacă/şoc hemoragic sau ambele). Instabilitatea hemodinamică poate constitui un element periculos, de neorientare către terapia de urgenţă. Acesta este motivul pentru care niciodată nu s-a întârziat cu investigaţii preoperatorii consumatoare de timp şi întotdeauna s-au dirijat pacienţii către sala de operaţie, după procedurile iniţiale. De remarcat importanţa diagnosticului clinic definitiv, singurul care a condus spre o terapie de maximă urgenţă, conform cu algoritmii de diagnostic şi tratament.

Menţionăm rolul efectuării controlului la diferite perioade de timp, cuprinse între 2 săptămâni şi 27 de ani, ceea ce a permis evaluări clinice şi paraclinice care s-au încadrat în limite semnificative pozitive, notându-se evoluţii bune.

BIBLIOGRAFIE

1. Asensio JA, Stewart BM, Murray J et al. Penetrating cardiac injuries. *Surg Clin North Am* 1996 ; 76 (4) : 685-724.
2. Rashid MA, Wikstrom T, Ortenwall P. Cardiac injuries : a ten-year experience. *Eur J Surg* 2000 ; 166 (1) : 18-21.
3. Popa IPD, Iosifescu A. Plăgi cardio-pericardice. In : Proca E ed. *Tratat de patologie chirurgicală. Patologie chirurgicală cardio-vasculară.* vol. V. partea I. Bucureşti : Ed. Medicală, 1992, 14-21.
4. Buchmann TC. Recognition, resuscitation and management of patients with penetrating cardiac injuries. *Surg Gynecol Obstet* 1992 ; 174 (3) : 201-210.
5. Saadia R, Levy RD, Degiannis E, Velmahos GC. Penetrating cardiac injuries : clinical classification and management strategy. *Br J Surg* 1994 ; 81 : 1572-1575.
6. Baskett PJF. Management of Hypovolaemic shock. In : Skinner D, Driscoll P, Earlam R eds. *ABC of Major Trauma-BMJ.* Londra : BMJ, 1992, ; 20-24.
7. Kaplan A. Predictors of mortality in penetrating cardiac injury. *Am Surg* 1993 ; 59 (6) : 338-341.
8. Tzburski JG, Astra L, Wilson RF, Dente C, Steffes C. Factors affecting prognosis with penetrating wounds of the heart. *J Trauma* 2000 ; 48 (4) : 587-590.
9. Mittal V, Mc Aleese P, Young S, Cohen M. Penetrating cardiac injuries. *Am Surg* 1999 ; 65 (5) : 444-450.
10. Campbell NC, Thompson SR, Muckart DJ, Meumann CM, Van Middelkoop I, Botta JB. Review of 1198 cases of penetrating cardiac trauma., *Br J Surg* 1997 ; 84 (12) : 1737-1740.
11. Arreola-Risa C, Rhee P, Boyle EM, Maier RV, Jurkovich GC, Foy HM. Factors Influencing Outcome in Stab Wounds of the Heart. *Am J Surg* 1995 ; 169 (5) : 553-555.
12. Velmahos GC, Degiannis E, Souter I, Saadia R. Penetrating trauma to the heart : A relatively innocent injury. *Surg* 1994 ; 115 (6) : 694-697.

NOUTĂŢI

DEFECTELE MITOCONDRIALE POT JUCA UN ROL ÎN SINDROMUL METABOLIC

Pe măsură ce sindromul metabolic a devenit o problemă de mare interes, a devenit clar şi faptul că această afecţiune nu este pur şi simplu indusă de anumite obiceiuri ţinând de stilul de viaţă, cum ar fi aportul alimentar excesiv şi sedentarismul. Probabil că şi componenta genetică joacă un rol, iar cercetătorii au identificat un posibil „vinovat" genetic la unii indivizi cu această afecţiune. O serie de studii familiale recente efectuate de Richard Lifton de la Facultatea de Medicină a Universităţii Yale, New Haven, Connecticut, au identificat o mutaţie la nivelul genomului mitocondrial. A fost secvenţializat întreg genomul mitocondrial şi s-a identificat o mutaţie cu totul nouă la nivelul uneia dintre gene. Mutaţia se produce la nivelul secvenţei de ADN care codifică una dintre cele mai bine conservate baze nucleotidice din lumea biologică. Această bază este necesară pentru plierea normală a ARNt (ARN de transfer) mitocondrial, care transportă aminoacizii necesari pentru sinteza proteinelor. Studii biochimice au arătat că, dacă această bază suferă mutaţii, ARNt nu funcţionează cum trebuie. Importanţa acestei descoperiri constă în faptul că, pentru prima dată, cercetătorii şi-au dat seama că mutaţiile genomului mitocondrial pot cauza aceste fenotipuri. Studii pe pacienţi cu rezistenţă la insulină şi diabet zaharat de tip 2 au arătat că reducerea expresiei genelor mitocondriale însoţeşte insulinorezistenţa. Mai mult, anomalii ale activităţii mitocondriale au fost identificate la descendenţii insulino-rezistenţi ai pacienţilor cu diabet zaharat de tip 2. Noul studiu demonstrează că şi alte componente ale sindromului metabolic, cum ar fi HTA, hipercolesterolemia sau hipomagneziemia, sunt consecinţe ale alterării funcţiei mitocondriale (Hampton T. Mitochondrial Defects May Play Role in the Metabolic Syndrome. *JAMA* 2005 ; 292 : 2823-2824).

Raluca Haliga

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

CHIRURGIE **ARTICOLE ORIGINALE**

CHISTUL HIDATIC HEPATIC. CONSIDERAŢII ASUPRA A 337 CAZURI

V. Filip[1], D. Niculescu[1], E. Târcoveanu[1], N. Dănilă[1], D. Ene[1], Paula Popa[1], C.N. Neacşu[1], R. Moldovanu[1], Felicia Crumpei[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgie
Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi
2 Clinica Radiologică

HYDATIC CYST OF THE LIVER. CONSIDERATIONS ON 337 CASES (Abstract). Hydatid disease of the liver is still endemic in certain parts of the world. The modern treatment of hydatid cyst of the liver varies from surgical intervention to percutaneous drainage or medical therapy. Surgery is still the treatment of choice and can be performed by the conventional or laparoscopic approach. The aim of the study is to analyze the results of the surgical treatment in hydatid disease of the liver in First Surgical Clinic, Iaşi. The study concerned a period of 12.5 years (1992 - 31.07.2004) and it included 337 cases. There were performed radical procedures (ideal cystectomy - 17 cases - 5.04%, hepatic segmentectomy - 8 cases - 1.48%, atypical hepatectomy - 10 cases - 2.96%) or conservative procedures (unroofing - 37 cases - 10.97%, subtotal pericystectomy - 34 cases -10.80%, total pericystectomy - 19 cases - 5.63%, partial pericystectomy - 212 cases -62.90%). In 35 cases (10.38 %) the operation was started laparoscopically and 12 cases needed conversion. Postoperative course was complicated in 112 cases (33.32%) (external biliary fistula, cavity suppuration, residual cavity hydatid relapse). Radical methods constituted operations that had excellent results, but they are feasible in few cases. Conservative procedures, relatively simple and still accepted, have a higher rate of morbidity. The laparoscopic approach is more and more used, with good results. **Key words**: HYDATID CYST, LIVER, SURGICAL TREATMENT, HEPATECTOMY

Chistul hidatic hepatic (CHH), boală parazitară produsă de *Taenia echinococcus granulosus*, este încă frecvent întâlnit în zonele endemice: ţările mediteraneene, Noua Zeelandă, Australia, America Centrală şi de Sud, România, reprezentând o serioasă problemă de sănătate publică. În cadrul hidatidozei, afectarea hepatică este de departe cea mai frecventă (52-77%) (1).

Dezvoltarea tehnicilor moderne de diagnostic, imagistice şi de laborator (imunofluorescenţă, hemaglutinarea indirectă, ELISA, echografie, tomografie compterizată) a contribuit la creşterea fiabilităţii diagnosticului la 80-94% în hidatidoza hepatică (2).

Ideal, tratamentul chistului hidatic hepatic ar trebui să fie medical dar, cu toate că progresele realizate în tratamentul cu agenţi antimicrobieni (Mebendazol, Albendazol) au fost remarcabile, aceştia nu pot înlocui încă în totalitate gestul chirurgical (3,4).

Lucrarea de faţă îşi propune analiza retrospectivă a experienţei Clinicii I Chirurgicale Iaşi în tratamentul chistului hidatic hepatic pe o durată de 12,5 ani, insistând asupra metodelor de rezolvare a cavităţii restante şi a rezultatelor postoperatorii.

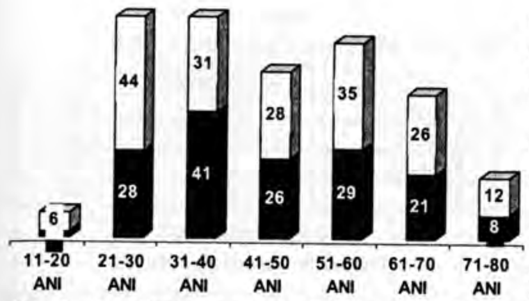


Fig. 1. Distribuţia pe vârste şi sex a pacienţilor cu CHH

MATERIAL ŞI METODĂ

În Clinica I Chirurgie Iaşi, în perioada 01.01.1992 - 31.08.2004 au fost internaţi şi operaţi 337 pacienţi cu chist hidatic hepatic, 155 bărbaţi (46%) şi 182 femei (54%), cu vârsta (fig. 1) între 16 şi 79 ani (medie 47 ani). Aceasta „boală a mâinilor murdare" am întâlnit-o mai frecvent la cei din mediul urban (210 pacienţi - 62,31%) faţă de 127 pacienţi (37,68%) din mediul rural.

Din punct de vedere al evoluţiei chistului, 178 pacienţi (52,81%) erau în stadiul asimptomatic, 110 (32,64%) în stadiul pretumoral şi 49 (14,54%) în stadiul tumoral (tab. I).

TABELUL I

Stadii clinice evolutive

	Nr.	%
Stadiul asimptomatic	78	2,81
Stadiul pretumoral	10	2,64
Stadiul tumoral	9	4,54

TABELUL III

Metode de diagnostic

Metoda de diagnostic	Număr pacienţi	%
Ultrasonografia hepatică	317	94,06
Eozinofilie	269	79,82
IDR Casoni	53	15,72
Scintigrafia	45	13,35
CT	23	6,82
Imunofluorescenţa	20	5,93
IRM	6	1,59

TABELUL IV

Complicaţiile CHH (135 pacienţi)

	Nr.	%
Necomplicat	90	6,37
Ruptura in căile biliare	2	1,36
Supuraţie	2	5,43
Ruptura in peritoneu	1	3,26

Simptomatologia este nespecifică, sugerând în majoritatea cazurilor un sindrom dispeptic de tip biliar (tab. II).

Metodele de diagnostic paraclinic utilizate au fost: ultrasonografia hepatică (acurateţe diagnostică mare, aproape 100%), CT, IRM, scintigrafia (utilizate ocazional) şi diagnosticul biologic (eozinofilia, imunofluorescenţa, IDR Casoni) (tab. III).

S-au prezentat într-un stadiu complicat al bolii 135 pacienţi, cea mai frecventă complicaţie fiind ruptura în căile biliare (tab. IV).

Intraoperator s-au găsit 488 chisturi la 337 pacienţi, din care 177 pacienţi au avut un singur chist, 95 pacienţi - două chisturi şi 65 pacienţi - chisturi multiple. Ca localizare (tab. V), cel mai interesat este ficatul drept (71,3% din numărul total al chisturilor) şi în special segmentul VII (114 chisturi - 23,36%). Majoritatea chisturilor au avut dimensiuni (tab. V) între 1-5 cm

TABELUL II

Simptomele prezentate de pacienţii cu CHH

Simptome	Număr pacienţi	%
Dureri hipocondrul drept	238	70,62
Greţuri	55	16,32
Astenie	52	15,43
Dureri epigastrice	47	13,94
Inapetenţă	39	11,57
Vărsături	35	10,38
Scădere ponderală	28	8,3
Balonări postprandiale	25	7,41

TABELUL V

Localizarea chisturilor la nivel hepatic

Segment hepatic	Nr. chisturi	%
I	23	4,71
II	29	5,94
III	41	8,40
IV	47	9,63
V	59	12,09
VI	71	14,54
VII	114	23,36
VIII	104	21,31

TABELUL VI
Diametrul chisturilor

Dimensiuni chist	Nr. chisturi	%
1-5 cm	332	68,03
5-10 cm	74	15,16
> 10 cm	82	16,80

TABELUL VII
Modificări la nivelul CBEH

	Nr. cazuri	%
Dilatare	28	8.30
Aderenţe	22	6.52
Colestază	12	3.56
Litiază	13	3.85

TABELUL VIII
Aspectul intraoperator al peritoneului

Aspect peritoneu	Nr. cazuri	%
Normal	317	94,06
Echinococoză secundară	15	4,45
Ascită	5	1,48

TABELUL IX
Tipuri de incizii practicate

	Nr. cazuri	%
Incizie subcostală dreaptă	241	71,51
Incizie mediană	47	13,94
Incizie Sprengel	1	0,29
Incizie bisubcostala	12	3,56
Incizie Mayo-Robson	1	0,29
Laparoscopie	35	10,38

TABELUL X
Intervenţiile chirurgicale pentru CHH

Intervenţie cu caracter radical	Număr cazuri	%	Intervenţie cu caracter conservator	Număr cazuri	%
Chistectomie ideală	17	5,04	Operculectomie	37	10,97
Segmentectomie	8	1,48	Perichistectomie subtotală	34	10,08
Hepatectomie atipică	10	2,97	Perichistectomie totală	19	5,63
			Perichistectomie parţială	212	62,90

TABELUL XI
Intervenţii asupra CBEH

	Nr.	%
Colecistectomie	75	22,25
Colecistectomie tactică	120	35,60
Coledocotomie cu drenaj Kehr	18	5,34
Sutura fistulei biliare	17	5,04
Coledoco-duodenoanastomoză L-L	1	0,29
Drenaj transcistic	7	2,07
Colangiografie intraoperatorie (pe Kehr sau transcistic)	13	3,85

(332 chisturi - 68,03%).

Modificările căilor biliare extrahepatice (CBEH) asociate s-au întâlnit în 22,23% din cazuri şi sunt redate în tabelul VII.

Aspectul peritoneului a fost normal in 93.76%, întâlnindu-se şi aspecte patologice (tab. VIII).

S-a intervenit chirurgical la toţi cei 337 pacienţi printr-un abord adecvat (tabel IX), 35 bolnavi (9,49%) beneficiind de un tratament radical (tabel X), iar în 132 cazuri (39,167%) impunându-se gesturi chirurgicale pe căile biliare (tabel XI).

S-a practicat sistematic drenajul extern al cavităţii restante, mono sau bipolar.

Complicaţiile postoperatorii întâlnite sunt redate în tabelul XII (există pacienţi la care s-au produs mai multe complicaţii).

A fost necesară reintervenţia chirurgicală în 71 cazuri (21,06%), în 11 cazuri datorită unor complicaţii imediate şi precoce, iar în 60 cazuri (17,8%) s-a intervenit tardiv la un interval de timp cuprins intre 1 şi 6 luni (tab. XIII). Cu toate acestea nu s-a înregistrat mortalitate postoperatorie.

DISCUŢII

După ce un chist hidatic a fost diagnosticat, tratamentul trebuie instituit cât mai precoce pentru a preveni complicaţiile (infecţia, ruptura chistului, reacţiile anafilactice), dar depistarea afecţiunii într-un stadiu incipient este îngreunată de evoluţia asimptomatică sau paucisimptomatică îndelungată. În pofida unor rezultate încurajatoare obţinute prin drenajul percutan (5,6, 7,8) şi a unor progrese obţinute prin tratamentul medical, chirurgia reprezintă încă tratamentul de elecţie în chistul hidatic hepatic.

TABELUL XII
Complicaţii postoperatorii

Complicaţii precoce	Nr cazuri	%	Complicaţii tardive	Nr cazuri	%
Fistula biliara externă	20	5,93	Recidivă hidatică	15	4,45
Supuraţia cavităţii restante	29	8,60	Eventraţie	17	0,29
Persistenţa cavităţii reziduale	24	7,12			
Tromboflebită	6	1,78			
Evisceraţie	7	2,07			
HDS	1	0,29			
Pleurezie dreaptă	5	1,48			
Hemoragie	4	1,18			

TABELUL XIII
Indicaţiile reintervenţiilor chirurgicale

Imediate (sub 24 ore)			**Precoce (2 - 30 zile)**			**Tardive (1 - 6 luni)**		
complicaţie	nr. caz	%	*complicaţie*	nr. caz	%	*complicaţie*	nr. caz	%
hemoragie	4	1,18	evisceraţie	7	2,07	echinococoză secundară	25	7,41
						abces subfrenic	10	2,96
						cavitate reziduală	24	7,12

Metodele de tratament chirurgical pot fi radicale sau conservatoare. Când sunt practicate cele radicale (chistectomii ideale, segmentectomii, hepatectomii), toate obiectivele tratamentului chirurgical sunt îndeplinite şi rezultatele la distanţă sunt foarte bune (9,10,11). Cu toate acestea, numeroşi chirurgi consideră aceste procedee, în special rezecţiile hepatice, ca un tratament prea radical pentru o afecţiune benignă, având în vedere riscul crescut la complicaţii intra- şi postoperatorii (12,13,14).

Pe de altă parte, după evacuarea chistului, problema cavităţii restante poate fi rezolvată prin diverse metode (15). Drenajul extern sau intern, omentoplastia, capitonajul sau capsulorafia sunt opţiunile terapeutice principale. Drenajul extern poate fi realizat prin intermediul tuburilor sau prin marsupializare, metodă abandonată de majoritatea chirurgilor. În ceea ce priveşte drenajul cu tub, unii îl preferă pe cel aspirativ (12), în special în chisturile localizate la nivelul feţei diafragmatice a ficatului. Drenajul intern poate fi realizat prin chistojejunostomie, indicată în special în caz de fistulă importantă.

Epiploonoplastia sau suturarea pereţilor chistului (capitonaj, invaginare, capsulorafie) sunt metode folosite pe scară largă, cu bune rezultate pentru obliterarea cavităţii restante (14,16), asociate sau nu cu drenaj.

În ultimii ani abordul laparoscopic a fost tot mai mult folosit şi în tratamentul acestei parazitoze, însă rămâne rezervat doar chisturilor univeziculare, cu perichist subţire şi cu localizări accesibile care să permită drenajul decliv.

Chistectomia totală sau parţială, evacuarea, închiderea cavităţii prin diferite metode au fost efectuate şi comunicate de diferiţi autori (17,18,19,20). Laparoscopia are avantajul că reduce riscul complicaţiilor parietale, scurtând astfel timpul de spitalizare, dar oferă şi posibilitatea unei mai bune examinări a cavităţii chistului, cu vizualizarea unor eventuale vezicule fiice sau fistule biliare restante.

Odată ce se capătă experienţă, principiile chirurgiei deschise pot fi aplicate fără nici un compromis abordului laparoscopic (21), iar principalul risc al metodei - cel al *diseminării parazitului* - poate fi minimalizat prin protejarea zonei de puncţie cu bureţi cu agenţi paraziticizi şi prin administrarea de produşi benzimidazolici în perioada perioperatorie.

Numărul mare de pacienţi cu hidatidoză hepatică tratat în Clinica I Chirurgicală Iaşi în decursul timpului ne-a permis acumularea unei bogate experienţe în acest domeniu. Partizani în general ai metodelor conservatoare de tratament (perichistectomii parţiale, în special), care ne-au oferit bune rezultate postoperatorii, am început în ultimii ani să tentăm abordul laparoscopic în localizările periferice ale chisturilor.

CONCLUZII

Chistul hidatic hepatic rămâne o problemă importantă de sănătate publică în România.

Afecţiunea are o perioadă îndelungată de evoluţie asimptomatică sau paucisimptomatică, formele complicate fiind frecvente. Ecografia permite precizarea diagnosticului pozitiv, topografic şi a complicaţiilor.

Tratamentul de elecţie este cel chirurgical; sunt recomandate intervenţiile conservatoare (perichistectomii parţiale), asociate cu drenajul extern al cavităţii restante.

Abordul laparoscopic este indicat în cazuri selectate (chisturi univeziculare, perichist subţire, localizări accesibile).

Asocierea tratamentului medicamentos (albendazol) este indicată în formele diseminate, cu localizări multiple sau recidivate.

BIBLIOGRAFIE

1. Morris DL, Richards KS *Hydatid Disease.* Oxford: Butterworth - Heinemann, 1992, 23.
2. Biava MF, Dao A, Fortier B. Laboratory diagnosis of cystic hydatid disease. *World J Surg* 2001; 25: 10-14.
3. Wen H, Craig PS. Diagnosis and treatment of human hydatidosis. *Br J Clin Pharm* 1993; 35: 565.
4. Saimat AG. Medical treatment of liver hydatidosis. *World J Surg* 2001; 25: 15-20.
5. Khuroo MS, Dar MY, Yatoo GN. Percutaneous drainage. Compared with surgery for hepatic hydatid cysts. *N Engl J Med* 1997; 337: 881.
6. Filice C, Brunetti E. Percutaneous drainage of hydatid cysts. *N Engl J Med* 1998; 338 (6): 392-393.
7. Dwivedi M, Misra SP, Dwivedi S, Kumar S, Misra V. Percutaneous treatment of hepatic hydatid cysts using hypertonic saline. *J Assoc Physicians India* 2002; 50 (5): 647-650.
8. Men S, Hekimoglu B, Yucesoy C, Arda IS, Baran I. Percutaneous treatment of hepatic hydatid cysts: an alternative to surgery. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172 (1): 83-89.
9. Mentes A. Hydatid liver disease - A perspective in treatment. *Dig Dis* 1994; 12 (3): 150-160.
10. Magistrelli P, Masetti R, Cappola R. Surgical treatment of hydatid disease of the liver: a 20 year experience. *Arch Surg* 1991; 126 (4): 518-522.
11. Mosca F, Stracqualursi A, Persi A, Angilello A, Latteri S. Il trattamento chirurgico dell'idatidosi epatica. Analisi dei risultati della chirurgia conservativa e radicale nell'esperienza personale. *Chir Ital* 2003; 55 (1): 1-12.
12. Langer JC, Rose DB, Keystone JS. Diagnosis and management of hydatid disease of the liver. *Ann Surg* 1984; 199 (4): 412-417.
13. Cangiotti L, Giulini SM, Muiesan P. Hydatid disease of the liver: long term results of surgical treatment. *G Chir* 1991; 12 (10): 501-504.
14. Milicevic M. Hydatid disease. In: Blumgart LH editor. *Surgery of the Liver and Biliary Tract.* 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 1994, 1121-1150.

15. Bozkurt B, Soran A, Karabeyoglu M, Unal B, Coskun F, Cengiz O. Follow-up problems and changes in obliteration of the residual cystic cavity after treatment for hepatic hydatidosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10 (6): 441-445.
16. Sazek I, Onat D. Diagnosis and treatment of uncomplicated hydatid cyst of the liver. *World J Surg* 2001; 25: 21-27.
17. Katkhouda N, Fabiani P, Beniyici E, Maniel J. Laser resection of a liver hydatid cyst under videolaparoscopy. *Br J Surg 1992; 79 (6): 560-561.*
18. Alper A, Emre A, Hayar H, Ozden I. Laparoscopic surgery of hepatic hydatid disease: initial results and early follow up of 16 patients. *World J Surg* 1995; 19 (5): 725-728.
19. Saglam A. Laparoscopic treatment of liver hydatid cysts. *Surg Laparosc Endosc* 1996; 6: 16-21.
20. Bickel A, Daud G, Urbach D, Lefter E. Laparoscopic approach to liver cysts: is it logical? Physical, experimental and practical aspects. *Surg Endosc* 1998; 12 (8): 1073-1077.
21. Kapan M, Yavuz N, Kapan S, Polat S, Goksoy E. Totally laparoscopic pericystectomy in hepatic hydatid disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004; 14 (2): 107-109.

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE

În perioada 12-13 mai 2005, la Iaşi, sub egida Asociaţiei de Algeziologie din România, Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" şi a Societăţii de Medici şi Naturalişti, s-a desfăşurat manifestarea ştiinţifică "**Zilele Medicamentului**", *ediţia a XIV-a.* Reuniunea, organizată de Prof. Dr. O.C. Mungiu, a cuprins sesiuni de cursuri, comunicări orale şi postere.

Dintre temele cursurilor menţionăm „*Metamizolul, un medicament controversat*" (Ion Fulga, Bucureşti); „*Interrelaţiile dintre sistemul neuroendocrin şi sistemul imun. Posibilele implicaţii patologice în stres şi fibromialgie*" (Victor Cristea, Cluj-Napoca); „*Efectul placebo în terapia durerii*" (Ilan Eldar, Israel); „*Terapia durerii la pacienţii cu insuficienţă renală*" (Marian Weisellberg, Israel); „*Orientări şi controverse actuale în durerea oro-facială*" (Corneliu Neamţu, Iaşi); „*Posibilităţi farmacologice potenţiale de control al durerii patologice ţintind procesul de activare glială*" (Mircea Pavelescu, Iaşi).

Toate mesele rotunde („*Managementul durerii perioperatorii*", „*Actualităţi în farmacoterapia artritei juvenile idiopatice*", „*Cercetări de bioechivalenţă ale medicamentelor produse de Antibiotice S.A.*") s-au bucurat de discuţii fructuoase.

Participanţii la manifestare au semnat un apel către factorii de decizie pentru stabilirea unei strategii naţionale de utilizare a opioidelor în scop medical.

Sesiunea de postere a fost deosebit de intereantă, cu numeroase postere cu informaţii de aplicabilitate practică.

A avut loc adunarea generală a Asociaţiei de Algeziologie din România, care a validat prin consens conducerea şi a stabilit calendarul manifestărilor pentru anul următor. Tot cu acest prilej, participanţii au fost informaţi de acordarea titlului de centru de excelenţă, Centrului de Cercetări Fizio-Farmacologice din Iaşi.

Ca manifestare satelit, pe data de 14 mai 2005, a avut loc o sesiune studenţească de Algeziologie, în care au fost prezentate 26 de comunicări. Sesiunea a fost foarte disputată, iar în final juriul a acordat premii celor mai interesante lucrări.

Manifestarea s-a bucurat de un real succes, subliniat de către toţi participanţii.

Asist. Univ. Dr. Cristina Ghiciuc

CRITERII ANATOMO-CLINICE PRIVIND SUPRIMAREA CATETERULUI DIALITIC (DE DIALIZĂ PERITONEALĂ) - STUDIU DE EVALUARE A 9 ANI DE DIALIZĂ PERITONEALĂ ÎN CENTRUL DE DIALIZĂ ŞI TRANSPLANT RENAL AL SPITALULUI "DR. C.I. PARHON" IAŞI

Tr. Ţăranu[1], **A. Covic**[1], **E. Târcoveanu**[2], **Laura Florea**[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Spitalul Universitar "Dr. C.I. Parhon"
1 Centrul de Dializă şi Transplant Renal
Spitalul Universitar "Sf. Spiridon"
2 Clinica I Chirurgie

ANATOMIC AND CLINIC EVALUATION REGARDING THE REMOVAL OF THE PERITONEAL DIALYSIS CATHETER (Abstract). **Aims**: to describe CAPD technique survival and causes for catheter removal. The study included 320 end stage renal disease (ESRD) patients, intiated on CAPD between 1995-2003. Definitive catheter removal was required in 44 cases (15.1%), 11 of these (3.79%) receiving renal transplant. Causes for catheter removal were: mechanical obstruction by fibrin (8 cases/2.75%), obstruction by tubar bower (1 case/0.34%), by omental muff (6 cases/2%); abdominal wall sepsis (30 cases/10.3%); non-responsive bacterial peritonitis (13 cases/4.05%), fungal peritonitis (7 cases/2.4%), fecal peritonitis (2 cases/0.68%); transfer to hemodyalisis program (31 cases/10.6%); renal transplant (11 cases/3.79%); emergency surgical pathology for: necrotic-hemorrhagic pancreatitis (two cases), intestinal occlusions (six cases), locked hernias (three cases) and locked eventrations(three cases), apendicular peritonitis(two cases). Mortality associated with these procedures and underlying pathology was 1.73%. **Key words**: PERITONEAL DIALYSIS, CATHETER PATHOLOGY, SURGICAL EMERGENCY

Ca metodă reactualizată de supleere renală, dializa peritoneală a fost iniţiată din 1995 în Clinica de Nefrologie a Spitalului "C.I. Parhon". Experienţa acestor ani a reconfirmat eficienţa metodei dialitice cu recuperare excelentă a unui segment important de bolnavi cu IRC (insuficienţă renală cronică) stadiu terminal, incidenţa minoră a complicaţiilor dependente de tehnica chirurgicală, rata relativ redusă a complicaţiilor infecţioase parietale şi peritoneal-viscerale, dar şi un număr de situaţii particulare în care s-a impus suprimarea cateterului dialitic peritoneal.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost realizat pe cazuistica celor 9 ani de la iniţierea programului de dializă peritoneală, respectiv 320 de bolnavi cu IRC stadiu terminal, figura 1 fiind relevantă pentru repartiţia anuală a acestora.

Repartiţia pe sexe relevă majoritatea relativă pentru bolnavii de sex masculin (171/53,4%) faţă de 149 (46,6%) ai sexului feminin. 21 de inserţii ale cateterului dialitic s-au efectuat laparoscopic în Clinica I Chirurgie, iar restul prin celiotomie (4 în alte unităţi spitaliceşti şi 295 - 159/93% bărbaţi şi 136/91,3% femei - în Centrul de Dializă şi Transplant Renal Iaşi). Pentru lotul celor 295 de bolnavi, simpla plasare a segmentului peritoneal al cateterului dialitic în recesusul pelvin prerectal a fost efectuat la 234 de bolnavi - 79,3% (131 bărbaţi, 44,4% şi 103 femei, 34,9%). În celelalte cazuri (61 bolnavi/20,7%) am asociat omentectomia parţială (28 bărbaţi/9,5% şi 33 femei/11,2%). Problema omentectomiei parţiale (de principiu pentru un oment major macrodimensionat, plonjant în pelvis, cu sau fără aderenţe sau acolări viscero-parietale) este diferit tratată de literatura de specialitate. Experienţa ne-a dovedit utilitatea rezecţiei tactice de prevenire a defuncţionalizării cateterului prin manşonarea omentală, gestul chirurgical neinfluenţând calitatea dializei peritoneale. În acest interval cronologic, numărul deceselor a fost de 30 bolnavi (9,37%), respectiv 14 bărbaţi (4,37%) şi 16 femei (5%). Patologia luată în discuţie am raportat-o la întreg lotul de bolnavi pentru că aferenţa acestora, în condiţii de urgenţă, nu a ţinut cont de monitorizarea teritorială. Suprimarea cateterului dialitic a fost efectuată în următoarele situaţii:

- deficienţa drenajului rezistentă la tentativa de tratament conservator (1,2)
- sepsisul parietal şi al situsului de exteriorizare cutanată a cateterului dialitic (3,4)
- peritonita recurentă bacteriană (necontrolată prin tratament conservator), iniţială fungică sau fecală (5)
- transferul spre un alt procedeu de tratament al IRC (hemodializă - HD sau transplantarea renală) (2)
- adiţional sunt circumstanţele patologice chirurgicale care au impus în urgenţă celiotomia exploratorie şi, de cele mai multe ori, întreruperea programului de dializă peritoneală (4,5).

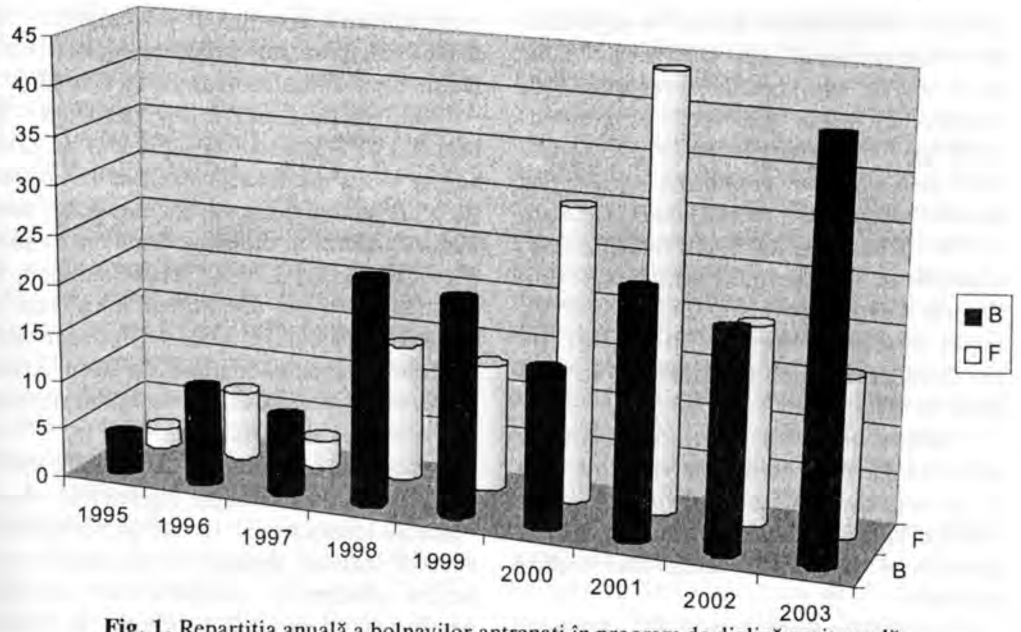


Fig. 1. Repartiţia anuală a bolnavilor antrenaţi în program de dializă peritoneală

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Obstrucţia cateterului peritoneal

- defuncţionalizarea tardivă a cateterului dialitic prin peliculă exterioară şi mulaj endolumenal de fibrină, uneori cu organizare conjunctivă (consecutivă peritonitelor iterative), a fost identificată în 8 cazuri (2,75%) - 3 bărbaţi (1,03%) şi 5 femei

(1,72%). Poziţionarea corectă a segmentului endoperitoneal am susţinut-o tehnic printr-un fir suplimentar neresorbabil de ancorare parietală anterioară în 2 cazuri (0,68%), iar obstrucţia orificiilor cateterului prin depozite de fibrină s-a abordat electiv: obstrucţia precoce, laxă (4 cazuri, 1,37% - 2 bărbaţi/0,68% şi 2 femei/0,68%) a beneficiat de repermeabilizarea cateterului prin soluţii heparinate, iar cea tardivă a impus laparotomia iterativă în 2 cazuri (suprimarea cateterului şi transferul în program de HD);

- cateterul defuncţionalizat obstructiv printr-un pavilion tubar aderent (la 8 luni de la iniţierea programului dialitic) a fost rezolvat la singurul caz prezent prin salpingetomie şi înlocuirea cateterului dialitic (0,34%);

- defuncţionalizarea precoce prin manşonare omentală a survenit în 6 cazuri (2%) – 3 bărbaţi/1,03% şi 3 femei/1,03%: în 5 cazuri (1,72%), migrarea ireversibilă a cateterului dialitic a impus omentectomie parţială (cu dezobstrucţie şi repoziţionare în 2 cazuri - 0,68%, respectiv suprimare urmată de instalarea unui nou cateter dialitic în 3 cazuri - 1,03%). În ultimul caz, omentectomia segmentară iniţială (3/4 din meşa omentală infraombilicală) a necesitat completarea rezecţiei ariei omentale restante acolate atipic la faţa anterioară a colonului stâng şi apendicilor epiplooici sigmoidieni la 8 zile interval, cu suprimarea şi reinstalarea unui nou cateter. În toate cazurile evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, iar calitatea dializei peritoneale optimă.

2. Sepsisul peretelui abdominal a fost prezent la 30 de bolnavi (10,3%): exclusiv properitoneal (4 cazuri/1,37%), tunelar subcutanat (14 cazuri/4,82%) şi de exit-site (12 cazuri/4,13%).

- sepsisul strict properitoneal a prezentat pe cupele histologice ţesut bine vascularizat, cu aglomerări de fibroblaşti şi leucocite, capilare de neoformaţie cu poli şi mononucleare în lumen şi perivascular; în unele arii, procesul inflamator granulomatos de corp străin evoluase spre fibroză;

- inflamaţia tunelară (independentă – 2 cazuri/0,68% şi asociată sepsisului de exit-site în 12 cazuri/4,13%) a relevat la inspecţie un tegument congestiv supratunelar, edemaţiat, indurat şi dureros, fluctuent la palpare (12 cazuri/4,13%). Histopatologia a evidenţiat leziuni de necroză localizată a ţesutului conjunctivo-grăsos (liponecroză), cu reacţie giganto-celulară de corp străin în jurul unor chisturi cu conţinut lipidic sau cristale colesterolice;

- sepsisul foramenului de exit-site cutanat asociază macroscopic tegumentul roşu-violaceu (diametru 10-12 mm periorificial), edemul indurat, ţesutul de granulaţie exuberant adiacent şi, cvasiconstant, secreţia puriformă; examenul histologic al piesei de rezecţie a identificat structura pseudotumoral ulcerată a pielii, hiperplazia epitelială şi reacţia inflamatorie de tip granulomatos, uneori cu aspect pseudoepiteliomatos. În 3 cazuri (1,03%), 2 bărbaţi/0,68% şi o femeie/0,34%, peritonita bacteriană asociată bolii aderenţiale cu tablou clasic de ocluzie intestinală înaltă a impus laparotomia exploratorie, visceroliză, secţionarea bridelor şi suprimarea cateterului dialitic (conversie temporară în program de HD). În 7 cazuri (2,41%), debridarea largă asociată tratamentului antibiotic şi antiinflamator a fost rezolvarea terapeutică.

3. Peritonita bacteriană iterativă „de cateter" (rezistentă la tratamentul optim corect aplicat) a impus în 13 cazuri (4,05%) – 7 bărbaţi/2,41% şi 6 femei/2% - suprimarea cateterului şi transfer temporar (2 cazuri/0,68%) sau definitiv (11 cazuri/3,79%) în program de HD. Constant, histopatologia a evidenţiat transformarea celulelor mezoteliale plate în cubice, hipervascularizaţie şi exudat în corion, descuamarea peliculei mezoteliale şi depunerea parcelară de fibrină. În evoluţie, mezoteliul a fost înlocuit de straturi succesive de fibrină care plachează ansele mezenteriale la peritoneul parietal posterior printr-o capsulă fibrinoidă de benzi conective. Peritonita fungică (fără resursă terapeutică conservatoare eficientă la momentul respectiv) am întâlnit-o la 7 bolnavi (2,41%) – 3 bărbaţi/1,03% şi 4 femei/1,37%; suprimarea cateterului dialitic a fost urmată de transfer în program de HD. În toate cazurile (subocluzive sau ocluzive prin aderenţe viscero-parietale sau prin bride omentale), visceroliza şi/sau secţionarea bridei au permis reluarea postoperatorie precoce a toleranţei alimentare şi tranzitului digestiv.

4. Transferul spre un alt procedeu de supleere renală:

- HD în 31 cazuri (10,6%) – 17 bărbaţi/5,8% şi 14 femei/4,8%: în 7 cazuri (2,41%) impusă de factorul infecţios fungic, în 11 cazuri (3,79%) impusă de factorul bacterian iterativ parietal şi pelvi-peritoneal, în 2 cazuri (0,68%) impusă de peritonita fecală (cu exit postoperator precoce al celor 2 bolnave) şi 9 cazuri (3,1%) exclusiv chirurgicale.

- transplantarea renală: 11 cazuri (3,79%) – 7 bărbaţi/2,41% şi 4 femei/1,37% au impus suprimarea cateterului dialitic după transplantarea renală.

5. Patologia chirurgicală de urgenţă care a impus celiotomia exploratorie şi suprimarea cateterului a fost temporară sau definitivă în:

- 2 cazuri (0,68%) de apendicite acute flegmonoase, cu bloc inflamator aderenţial visceral ileo-ceco-colonic, formă pseudoocluzivă, au necesitat visceroliză, apendicectomie şi drenaj peritoneal;

- 2 cazuri (0,68%) de pancreatite acute necroticohemoragice survenite la 2, respectiv 3 ani de la iniţierea programului dialitic: revărsatul sero-hematic şi puriform asocia edemului cefalo-corporeo-caudal glandular placardele necrotico-hemoragice; capsulotomia şi drenajul multiplu (bursă omentală, cavitate peritoneală mare şi spaţiul retroperitoneal) au fost urmate de evoluţie favorabilă într-un caz;

- ocluzia intestinală funcţională, consecutivă unei peritonite de cateter (3 cazuri/1,03%) – 2 bărbaţi (0,68%) şi o femeie (0,34%), a impus celiotomia exploratorie cu evacuarea descendentă a conţinutului intestinal prin manevre blânde şi drenajul peritoneal: într-un caz la 6 luni interval s-au dezvoltat multiple abcese (în fosa iliacă stângă şi recessus rectovezical) prin boală aderenţială a peritoneului – laparotomia iterativă, visceroliza, enterectomia segmentară cu ileostomie termino-terminală au fost urmate de evoluţie favorabilă;

- defectul parietal (hernie sau eventraţie) a fost prezent la câte 3 pacienţi (1,03%); o bolnavă (0,34%) cu 2 ani de dializă peritoneală şi hernie inghinală dreaptă încarcerată (cu ocluzie intestinală înaltă prin aderenţe ileale viscero-parietale şi bridă omentală) a fost tratată prin visceroliză, secţionarea bridei şi cura herniei - fără suprimarea cateterului; 2 bolnavi (0,68%) cu 1 an de dializă peritoneală şi hernie ombilicală (încarcerată cu franj omental respectiv strangulată cu ansă ileală devitalizată) şi peritonită de cateter au beneficiat de cura herniei ombilicale după omentectomie parţială - cateter conservat, respectiv enterectomie segmentară şi refacerea continuităţii ileale; 3 bolnave (1,03%) cu obezitate gradul III şi eventraţie subombilicală postoperatorie (6-18 luni de la iniţierea DP) au beneficiat de omentectomie parţială şi cura eventraţiei, cu transferare în program de hemodializă. Din punct de vedere histopatologic, leziunile inflamatorii ale omentului mare segmentar rezecat au fost situaţional de tip omentită acută catarală, omentită hemoragică sau flegmonoasă.

CONCLUZII

Pentru perioada celor 9 ani de studiu, inserţia cateterelor dialitice a fost realizată la 320 de bolnavi cu nefropatie de etiologii diferite şi IRC stadiu terminal.

Decesele au fost în număr de 30 (9,37%), 14 bărbaţi / 4,37% şi 16 femei / 5%.

Suprimarea cateterului dialitic cu transfer definitiv în HD a fost realizată în 31 cazuri (10,68%) - 17 bărbaţi / 5,86% şi 14 femei / 4,82%, iar transplantarea renală în 11 cazuri (3,79%) - 7 bărbaţi / 2,41% şi 4 femei / 1,37%.

În dinamică, paleta terapeutică a sepsisului parietal lasă tot mai mult loc factorului profilactic, element de ameliorare continuă a indicatorilor de spitalizare pentru această categorie de bolnavi.

Patologia chirurgicală de urgenţă care a impus suprimarea temporară sau definitivă a cateterului dialitic a cuprins 2 pancreatite acute necrotico-hemoragice, 9 ocluzii intestinale, 3 dinamice iar 6 prin aderenţe şi bride (3 hernii şi 3 eventraţii postoperatorii încarcerate), 2 peritonite apendiculare formă pseudoocluzivă şi 2 peritonite fecale cu şoc toxico-septic şi deces precoce postoperator; per total mortalitatea corelată cu momentul operator a fost de 1,73%.

Raportată la dimensiunile lotului luat în studiu şi mai ales la particularităţile bolnavului renal, incidenţa relativ redusă a patologiei chirurgicale care a impus suprimarea definitivă a cateterului dialitic şi transfer în program de hemodializă (29 cazuri, 10%) oferă o notă de optimism în monitorizarea bolnavului cu dializă peritoneală.

BIBLIOGRAFIE

1. Ciurea S. Probleme chirurgicale în dializa peritoneală cronică ambulatorie - experienţa primului an. *Nefrologia* 1997; II (6): 239-244.
2. Ursea N. *Tratat de nefrologie*. vol II. Bucureşti: Ed. Art Print, 1994.
3. Gokal R. *Textbook of Peritoneal Dialysis*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers, 2000.
4. Ţăranu T, Covic A, Florea L. Elemente de morfologie a peretelui abdominal cronic expus la factorul septic în dializa peritoneală cronică. *Rev Med Chir* 2002; 106 (4, Suppl. 1).
5. Ţăranu T. *Dializa peritoneală - studiu anatomoclinic*. Iaşi: Ed. BIT, 1999.

NOUTĂŢI

CANDIDA ŞI DIAREEA ASOCIATĂ ANTIBIOTICOTERAPIEI

Rolul speciilor de *Candida* în etiologia bolii diareice acute asociate antibioticoterapiei este controversat de mult timp. *Candida* spp. se găseşte în intestin, prezenţa unui număr mic de colonii de levuri în coprocultură fiind considerată normală. Creşterea cantităţii de *Candida* spp. a fost asociată cu apariţia diareei la pacienţi trataţi cu antibiotice. Totuşi, date recente nu confirmă această ipoteză. Studii extinse au arătat că izolarea în cantităţi crescute a levurilor din materii fecale este mai curând rezultatul terapiei cu antibiotice sau a diareei (care perturbă microbiota colonului şi reduce unii factori de inhibiţie a creşterii, ca acizii graşi cu catenă scurtă), decât cauza bolii diareice acute. De asemenea s-a demonstrat că toxinele fungice, aspartil proteinaza şi fosfolipazele produse de *Candida* spp. nu determină diaree acută la adult. Astfel, până în prezent, nu există date convingătoare pentru implicarea speciilor de *Candida* drept cauză de diaree acută asociată terapiei cu antibiotice la adulţi (Krause R, Reisinger EC. *Candida* and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 1-2).

Ana Irina Mereuţă

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

STUDIUL CLINIC PRIVIND TOLERANŢA ŞI EFICACITATEA PIROXICAMULUI ÎN CHIRURGIA CATARACTEI, COMPARATIV CU DICLOFENACUL ŞI INDOMETACINUL

D. Costin, S. Popa, Claudia Costea
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Oftalmologie

CLINICAL STUDY ON THE TOLERANCE AND EFFICACY OF PIROXICAME USED IN CATARACT SURGERY, COMPARED WITH DICLOFENAC AND INDOMETACINE (Abstract): The study was done on 75 patients diagnosed with cataract, treated with non-steroidal anti-inflammatory eye drops. This clinical trial recommends piroxicame 0,5% as a reliable alternative of diclofenac 0,1% and indometacine 0,1%. **Key words**: CATARACT, NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY EYE DROPS, PIROXICAME, DICLOFENAC, INDOMETACINE

Tehnologizarea chirurgiei oftalmologice, identificarea şi utilizarea unor noi materiale şi medicamente influenţează în mod deosebit chirurgia cataractei, precum şi rezultatele ulterioare. Astfel, drogurile antiinflamatorii non-steroidice topice, cu efect antiprostaglandinic (inhibă sinteza de prostaglandine), sunt din ce in ce mai utilizate în chirurgia cataractei (1,2,3).

Ele sunt considerate drept o alternativă optimă la corticosteroizii administraţi topic (4,5,6,7).

Piroxicamul administrat sub formă de colir la nivelul globului ocular este eficace atât preoperator, cât şi postoperator.

OBIECTIVE

Studiul are ca scop stabilirea toleranţei şi eficacităţii soluţiei oftalmice de piroxicam 0,5%, comparativ cu soluţiile oftalmice de diclofenac 0,1% şi indometacin 0,1%.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul este prospectiv şi analizează un lot de 75 de pacienţi diagnosticaţi cu cataractă. Acest lot a fost divizat în trei grupuri (G_1, G_2 şi G_3), fiecare grup având în componenţa sa un număr de 25 de pacienţi.

Au fost selecţionaţi numai pacienţii care nu sufereau şi de alte afecţiuni asociate:

- generale: diabet zaharat (tip 1 sau tip 2), afecţiuni cardio-vasculare;
- afecţiuni oculare progresive: miopie forte, glaucom, degenerescenţă maculară legată de vârstă etc.

Toţi pacienţii selecţionaţi pentru studiu (care prezentau cataracte în diferite stadii de evoluţie) au fost operaţi de trei medici chirurgi, ce au utilizat aceeaşi tehnică operatorie şi aceleaşi medicamente (pre- şi postoperator).

Excepţia a fost dată de utilizarea antiinflamatorului non-steroidic, acesta fiind specific fiecărui grup:

G_1: soluţie oftalmică de piroxicam 0,5%;
G_2: soluţie oftalmică de diclofenac 0,1%;
G_3: soluţie oftalmică de indometacin 0,1%.

Anterior momentului introducerii în lotul de studiu, pacienţii au fost informaţi asupra schemelor terapeutice, precum şi asupra diferenţelor existente. Fiecare pacient a optat pentru una dintre schemele terapeutice propuse.

Protocolul terapeutic a fost identic pentru toţi pacienţii, exceptând produsul medicamentos non-steroidic, care a fost specific fiecărui grup. Modul de administrare, ritmul şi momentul sunt ilustrate în tab. I, II.

Post-operator protocolul terapeutic a fost respectat timp de şase săptămâni (tab. III).

Monitorizarea pacienţilor a constat din examinarea lor:

- pre-operator: 24 ore
- post-operator: 24, 48 ore, 7, 15, 30 şi 45 de zile.

Post-operator pacienţii selectionaţi au fost examinaţi, iar fiecare examinare a constat în evaluarea:

- toleranţei,
- durerii,
- edemului corneean,
- presiunii intraoculare (IOP),
- acuităţii vizuale,
- profunzimii camerii anterioare,
- Tyndall umoare apoasă,
- aspectul pupilei.

Au fost incluşi în studiu numai acei pacienţi care au respectat schema terapeutică recomandată şi care s-au prezentat la toate controalele impuse.

În acest studiu am evaluat şi analizat: toleranţa, durerea, edemul corneean, presiunea intraoculară şi midriaza pupilară induse de soluţiile oftalmice antiinflamatorii non-steroidice.

Toleranţa

Toleranţa a fost evaluată în funcţie de trei factori clinici identificaţi, anterior acestui studiu, la pacienţi operaţi pentru cataractă şi care au fost trataţi cu indometacin 0,1%, diclofenac 0,1%, piroxicam 0,5%. Aceşti factori sunt: disconfortul pacientului, congestia conjunctivală intensă şi microulceraţiile epiteliale corneene superficiale (keratita punctată superficială).

Congestia conjunctivală intensă şi keratita punctată superficială au fost diagnosticate de către medicul oftalmolog pe baza examenului biomicroscopic. Keratita superficială a fost diagnosticată în primele 24 de ore, drept urmare a semnalării senzaţiei de arsură şi durere de către unii pacienţi.

TABELUL I

Schema terapeutică care a fost recomandată pre-operator: 24 ore anterior intervenţiei chirurgicale

Medicament (colir)	Nr. instilaţii	Ritm
Antibiotic (ciprofloxacină)	3 x 1 picătură/instilaţie	8 ore
Antiinflamator non-steroidic (piroxicam 0,1%, diclofenac 0,1%, indometacin 0,1%)	3 x 1 picătură/instilaţie	8 ore

TABELUL II

Schema terapeutică recomandată pre-operator: 2 ore anterior intervenţiei chirurgicale

Medicament (colir)	Nr. instilaţii	Ritm
Antibiotic (ciprofloxacină)	2 x 1 picătură/instilaţie	1 oră
Antiinflamator non-steroidic (piroxicam 0,1%, diclofenac 0,1%, indometacin 0,1%)	4 x 1 picătură/instilaţie	1 oră (15-15 minute)
Tropicamidă 0,5-1 %	4 x 1 picătură/instilaţie	1 oră (15-15 minute)
Neosinefrină 10 %	4 x 1 picătură/instilaţie	1 oră (15-15 minute

TABELUL III

Schema terapeutică recomandată post-operator: timp de 6 săptămâni

Medicament (colir)	Nr. instilaţii	Ritm
Antibiotic (ciprofloxacina)	4 x 1 picătură/instilaţie	6 ore
Antiinflamator non-steroidic (piroxicam 0,1%, diclofenac 0,1%, indometacin 0,1%)	3 x 1 picătură/instilaţie	8 ore
Tropicamidă 0,5% -1%	1 x 1 picătură/instilaţie	24 ore (seara)

TABELUL IV

Durerea

Durere	Punctaj
Catar (jenă)	1
Senzaţie de arsură	2
Durere + Senzaţie de arsură	3

TABELUL V

Edemul corneean

Edem corneean	Punctaj
Sectorial	1
Difuz	2

Durerea

Din relatările pacienţilor, pre-operator (în momentul instilării substanţei) durerea s-a manifestat sub trei forme clinice şi a fost punctată de la 1 la 3 (tab. IV). Evaluarea a fost făcută pe baza datelor furnizate de pacienţi, în baza punctajelor acordate.

Post-operator, în prima zi, durerea a fost înregistrată, dar evaluarea nu a fost posibilă datorită intricării mai multor factori loco-regionali (reacţia postanestezie, traumatismul operator asociat escoriaţiilor epiteliale, reacţia inflamatorie).

Edemul corneean

Post-operator pacienţii au fost monitorizaţi conform graficului stabilit. Fiecare pacient a fost examinat biomicroscopic. Medicul curant a stabilit prezenţa sau absenţa edemului corneean şi localizarea sa. Pentru fiecare caz medicul acordă un punctaj (tab. V).

Presiunea intraoculara (IOP)

Toţi pacienţii au fost investigaţi şi din punct de vedere al presiunii intraoculare. Presiunea intraoculară a fost măsurată cu aplanotonometrul Goldman. Au fost admişi numai acei pacienţi la care s-au înregistrat valori tensionale oculare sub 20 mm Hg.

Monitorizarea IOP a fost efectuată anterior intervenţiei chirurgicale şi post-operator. Post-operator IOP a fost evaluată la 72 ore şi zilnic până în ziua a şaptea. Presiunea intraoculară a fost evaluată la un interval de trei zile începând cu săptămâna a doua. În cele şase săptămâni nu au fost administrate antihipertensive oculare.

Midriaza pre- şi post-operatorie

În vederea obţinerii midriazei pupilare am utilizat soluţii oftalmice de: tropicamidă 1%, neosinefrină 10% şi piroxicam 0.5%. Instilaţiile (în sacul conjunctival) au precedat actul operator cu două ore. Frecvenţa a fost de 1 picatură (tropicamidă, neosinefrină, piroxicam) la un interval de 15 minute.

Monitorizarea pacienţilor a avut în vedere două momente:

- pre-operator: s-a înregistrat timpul necesar obţinerii unei midriaze mai mari de 6 mm;
- post-operator: a fost măsurat şi notat diametrul orizontal pupilar existent anterior actului implantării cristalinului, după efectuarea inciziei corneene, facoemulsificării şi aspirarea fragmentelor de cortex cristalinian.

Pentru realizarea analizei statistice am utilizat testul *t*, iar criteriul semnificativ statistic a fost considerat $p < 0,005$.

REZULTATE

Toleranţa

Rezultatele indică faptul că soluţia de piroxicam 0,5% este la fel de bine tolerată ca şi cea de indometacin 0,1%. Ceea ce-l diferenţiază este numărul mai mare de pacienţi (şase) care nu prezintă semne clinice, precum şi existenţa unui singur pacient cu keratită punctată superficială.

Durerea

Durerea pre-operatorie, sub cele trei forme clasificate, este de intensitate mică şi se manifestă într-un interval de timp scurt (sub un minut). Această constatare este valabilă pentru toţi pacienţii celor trei grupuri aflate

TABELUL VI

Toleranţa la soluţiile oftalmice antiinflamatorii non-steroidice

Semn clinic	Lot/Grup		
	G_1	G_2	G_3
Absenţa semnelor clinice	6	2	5
Disconfort	11	9	13
Congestie conjunctivală	7	10	5
Keratită punctată superficială	1	4	2

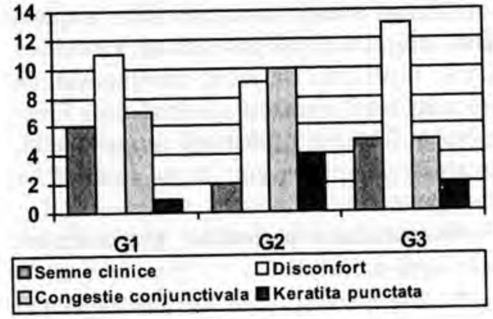


Fig. 1. Toleranţa

TABELUL VII

Durerea

Durere	G_1	G_2	G_3
Catar(jenă)	1	1	-
Senzaţie de arsură	2	2	2
Durere+Senzaţie de arsură	-	3	-
TOTAL	3	6	2

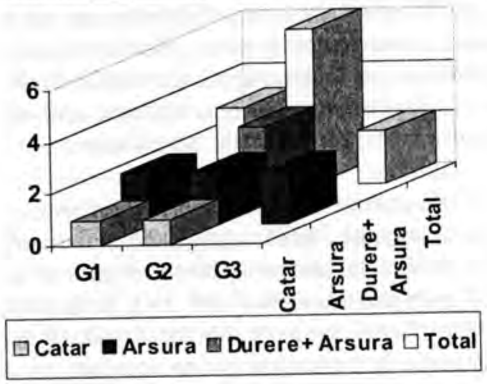


Fig. 2. Durerea

în studiu.

Conform datelor prezentate în tabelul V rezultă că soluţia de indometacin 0,1% induce o suferinţă minoră şi tranzitorie. Soluţia de piroxicam 0,5% provoacă durerea într-o proporţie mai mare, dar este comparabilă cu aceea indusă de indometacin. Senzaţia dureroasă provocată de soluţia de diclofenac 0,1% este mult mai intensă, dar este rapid estompată de efectul anestezic al acesteia.

Durerea post-operatorie după primele 24 ore se manifestă identic cu cea pre-operatorie. Dacă traumatismul operator corneean a fost mai mare, durerea post-operatorie este mai intensă, în momentul instilaţiei. Ea se estompează pe măsură ce se reepitelizează corneea. Aceasta constatare este valabilă pentru toti pacienţii monitorizaţi.

Edemul corneean

În primele 48 ore, după realizarea intervenţiei chirurgicale, edemul corneean (sectorial şi difuz) nu înregistrează modificări clinice evolutive evidente. Această manifestare clinică este identică la toţi pacienţii celor trei grupuri de studiu.

În prima săptămână edemul corneean (în ambele forme) a persistat la un număr restrâns de pacienţi: $G_1=7$, $G_2=10$, $G_3=10$. Persistenţa edemului corneean la aceşti pacienţi poate fi explicată de:

- traumatismul chirurgical mai mare (ex. incizie corneeană mai mare de 3 mm);
- expunerea endoteliului corneean la ultrasunete un timp mai mare;
- utilizarea unei cantităţi necorespunzătoare de substanţă vâscoelastică;
- hipertonia oculară post-operatorie.

Însă, se poate remarca faptul că numărul pacienţilor cu edem corneean este mai mare în grupurile G_2 şi G_3, comparativ cu cei din G_1. Diferenţierea se face la nivelul pacienţilor cu edem corneean difuz, care sunt într-un număr mai redus la pacienţii grupurilor G_1 şi G_2.

TABELUL VIII

Edemul corneean - Piroxicam 0,5%

Edem	Nr. cazuri	24 ore	48 ore	7 zile	15 zile	30 zile	45 zile
Sectorial	18	18	18	5	-	-	-
Difuz	5	10	10	4	2	-	-
Total	23	28	28	9	-	-	-

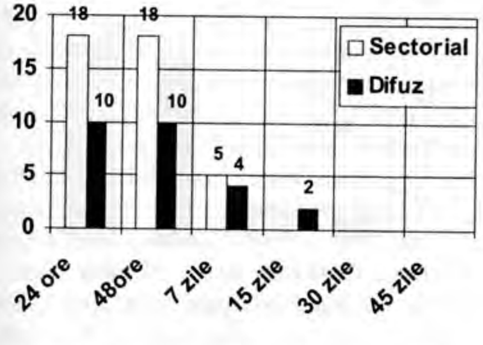


Fig. 3. Edemul corneean - Piroxicam 0,5%

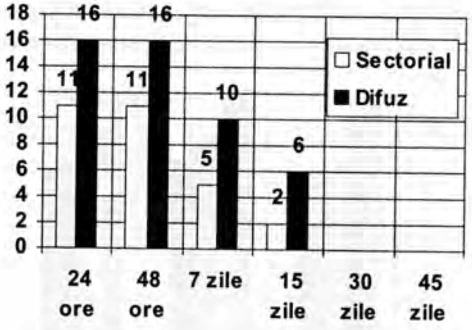


Fig. 4. Edemul corneean - Diclofenac 0,1%

TABELUL IX

Edemul corneean - Diclofenac 0,1%

Edem	Nr. cazuri	24 ore	48 ore	7 zile	15 zile	30 zile	45 zile
Sectorial	11	11	11	5	2	-	-
Difuz	8	16	16	10	6	-	-
Total	19	27	27	15	8	-	-

TABELUL X

Edem corneean - Indometacin 0,1%

Edem	Nr. cazuri	24 ore	48 ore	7 zile	15 zile	30 zile	45 zile
Sectorial	16	16	16	7	1	-	-
Difuz	4	8	8	6	2	-	-
Total	20	24	24	13	3	-	-

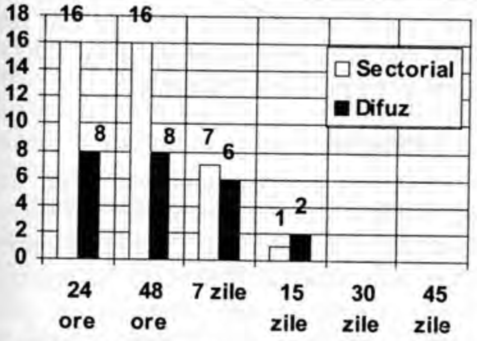


Fig. 5. Edem corneean - Indometacin 0,1%

Din analiza datelor rezultă că există o activitate antiinflamatorie mai bună în cazul soluţiilor de piroxicam 0,5% şi respectiv indometacin 0,1%. Diferenţa este nesemnificativă. Soluţia de diclofenac 0,1% are efect antiinflamator, dar acţioneaza într-un interval de timp mai mare.

La 15 zile, post-operator, se menţine acelaşi raport ca şi cel prezent la 7 zile. După acest interval de timp examenul clinic nu a mai pus în evidenţă prezenţa edemului corneean, fiind absent la toţi pacienţii celor trei grupuri.

Presiunea intraoculară (IOP)

Post-operator la toţi pacienţii celor trei grupuri a fost înregistrată o creştere pasageră a presiunii intraoculare. Valorile presionale au oscilat între 22-25 mmHg. Analiza rezultatelor obţinute indică o creştere a presiunii oculare în primele 7 zile după

TABELUL XI

IOP

Timp	IOP mm Hg		
	Piroxicam	**Diclofenac**	**Indometacin**
72 ore	23,1	23,3	22,9
7 zile	21,6	22	19,6
15 zile	17	19	17,2
30 zile	16	18	17
45 zile	16,3	17	16

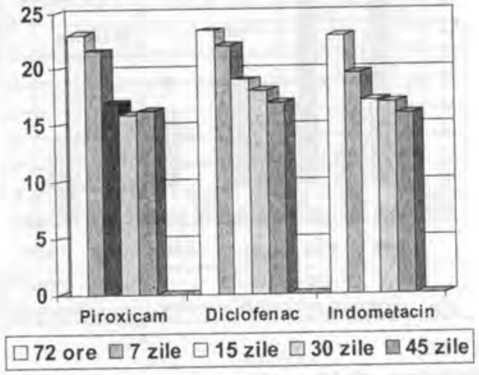


Fig. 6. IOP

TABELUL XIII

Scăderea diametrului pupilar

Grup	Midriaza/mm	Δ/mm
G_1	- 1,98	6-1,98=4,02
G_2	- 2,66	6-2,66=3,34
G_3	- 2,32	6-2,32=3,68

operaţie. După această perioadă, valorile presionale se încadrează în limitele normale, pe tot parcursul monitorizării.

Monitorizarea clinică a cazurilor a evidenţiat faptul că substanţele antiinflamatorii administrate nu au indus creşterea presiunii intraoculare.

Midriaza

Timpul necesar instalării unei mdriaze pupilare maximale este de 35 minute la pacienţii din grupul G_1. La pacienţii celorlalte grupuri midriaza maximală se instalează într-un timp mai îndelungat, cuprins între 3-5 minute.

Scăderea intraoperatorie a diametrului pupilar este ilustrată în tabelul XIII şi fig. 8. Se observă că diametrul pupilar scade

TABELUL XII

Midriaza/timp

Grup	Midriaza/mm	Timpul /min
G_1	>6	35
G_2	>6	41
G_3	>6	38

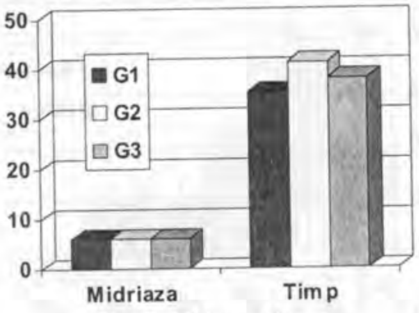


Fig. 7. Midriaza/Timp

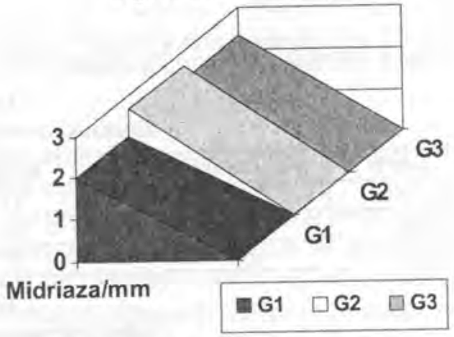


Fig. 8. Scăderea diametrului pupilar

foarte puţin (1,98 mm - valoare medie) la pacienţii din grupul G_1. La ceilalţi pacienţi scăderea diametrului pupilar depăşeşte 2 mm, pupila atingând un diametru mai mic de 4 mm ceea ce îngreunează actul chirurgical şi creşte riscul traumatic.

DISCUŢII

Toleranţa piroxicamului este bună, dar nu cu mult diferită comparativ cu diclofenacul şi indometacinul. Ceea ce-l diferenţiază este numărul mai mare de pacienţi (şase) care nu prezintă semne clinice, precum şi existenţa unui singur pacient cu keratită punctată superficială.

Rezultatele indică faptul că soluţia de piroxicam 0,5% este la fel de bine tolerată ca şi cea de indometacin 0,1%. Acest fapt este confirmat şi de alţi autori (8).

Exercitarea actului chirurgical produce traumatismul ţesuturilor oculare, fapt ce determină inducerea reacţiei de apărare locală şi, implicit, a organismului, în general (5,6,9). În timpul efectuării procedurilor chirurgicale sunt eliberate prostaglandinele, care afectează structurile oculare: conjunctiva, corneea, sfincterul irian, bariera apoasă oculară, bariera sanguină retiniană.

Conjuctiva este hiperemică. Hiperemia este determinată de vasodilataţia vaselor conjunctivale, fapt ce indică prezenţa inflamaţiei (5,6,7,10,11).

Sfincterul irian este contractat rezultând mioza pupilară. Mioza iritativă din timpul intervenţiei chirurgicale este atribuită efectului prostaglandinelor. Menţinerea midriazei intraoperatorii este un factor decisiv în reuşita operaţiei. În acest context, piroxicamul are efectul de a preveni mioza (12, 13,14,15,16,17,18).

Ruperea barierei apoase oculare determină creşterea permeabilităţii, care permite pătrunderea celulelor inflamatorii şi proteinelor în camera anterioară (creşterea concentraţiei în UA). Acest efect este prezent timp de 3 luni post-operator (19,20,21).

Prezenţa celulelor inflamatorii în UA poate determina creşterea presiunii intraoculare. În opinia noastră, această creştere a presiunii intraoculare s-ar datora actului operator prin: traumatismul operator, prezenţa unei cantităţi reduse de substanţă vâscoelastică şi prin hipertonia oculară determinată de chirurg în vederea închiderii plăgii corneene.

Hipertensiunea oculară a fost monitorizată atent. Nu a fost necesară administrarea medicaţiei hipotensoare oculare (22,23,24, 25).

Edemul corneean. Unul dintre obiectivele terapeutice post-operatorii a fost prevenirea inflamaţiei. Piroxicamul a acţionat mult mai eficient decât indometacinul şi diclofenacul. Edemul corneean s-a remis mult mai repede (5,7,8,26).

Durerea. Post-operator durerea poate fi foarte intensă. Piroxicamul, ca şi celelalte antiiflamatorii non-steroidiene, are efect analgezic, fapt care oferă pacientului confort şi încredere în medicament. Durerea persistentă trebuie combătută prin asocierea analgezicelor (27).

CONCLUZII

Tolerabilitatea locală şi oculară la soluţia oftalmică de piroxicam 0,5% este foarte bună. Aceasta poate fi comparată cu toleranţa locală faţă de soluţia oftalmică de indometacin 0,1%. Diferenţa este determinată de numărul redus de pacienţi care au prezentat ulceraţii corneene, în cazul administrării soluţiei de piroxicam (1 pacient). Toleranţa la diclofenac este mult mai scăzută faţă de celelalte două soluţii.

Durerea percepută de pacienţi în momentul instilării de piroxicam 0,5% este prezentă, în diferite grade de percepţie. Ea este mai intensă decât în cazul indometacinului. Diclofenacul induce cel mai înalt grad de durere, dar aceasta este determinată mai ales de micile ulceraţii corneene ce sunt prezente chiar din primele zile.

Efectul antiinflamator este concludent. Post-operator nu au fost înregistrate complicaţii, iar edemul corneean a retrocedat în timp de 7 zile. Tratamentul cu piroxicam a fost suficient şi nu a mai fost necesară asocierea unui corticosteroid.

Creşterea presiunii intraoculare a fost pasageră şi a înregistrat valori de până la 25 mm Hg. Sub tratament cu piroxicam, diclofenac şi indometacin, tensiunea intraoculară a atins valori normale în aproximativ 7 zile. Nu a fost necesară administrarea antihipertensivelor oculare post-operator.

Asocierea piroxicamului 0,5% cu midriatice a determinat o midriază mai mare de 6 mm în 35 minute. Timpii înregistraţi de celelalte două substanţe sunt mult mai mari. Scăderea diametrului pupilar anterior momentului implantării IOL a fost mult mai mic (-1,98) în cazul piroxicamului 0,5%, comparativ cu diclofenacul şi indometacinul.

BIBLIOGRAFIE

1. Schalnus R. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Therapy in Ophthalmology. *Ophthalmologica* 2003 ; 217 : 89-98.
2. Brogden RN, Heel HC, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Diclofenac sodium : a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs* 1980 ; 20 : 24-48.
3. Scholer DW, Ku EC, Boettcher I, Schweizer A. Pharmacology of diclofenac sodium. *Am J Med* 1986 ; 80 : 34-38.
4. Ruiz-Moreno O, Alió JL, Ruiz-Moreno JM. Capacidad antiinflamatoria del diclofenaco : estudio experimental. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1994 ; 66 : 365-374.
5. Hayashi M, Araie M, Motonari M. The effects of diclofenac eyedrops on inflammation following cataract surgery. A study based on fluorophotometry. *Ganka Rinshio Iho* 1984 ; 78 : 1-8.
6. Kulkarni P, Srinivasan BD. Diclofenac and enolicam as ocular anti-inflammatory drugs in rabbit corneal wound model. *J Ocul Pharmacol* 1986 ; 2 : 171-175.
7. Kraff MC, Martin RG, Neumann AC. The effect of diclofenac sodium ophthalmic on the treatment of postoperative inflammation. Invest *Ophthalmol Vis Sci* 1991 ; 32 : 793-795.
8. Scuderi B, Driussi GB, Chizzolini M, Salvetat ML, Beltrame G. Effectiveness and tolerance of piroxicam 0.5% and diclofenac sodium 0.1% in controlling inflammation after cataract surgery *Eur J Ophthalmol* 2003 ; 13 : 536 - 540.
9. Parker JA, Goetzl EJ, Friendlaender MH. Management of patients with uveitis. *Arch Ophthalmol* 1986 ; 104 : 722-724.
10. Kosrirukvongs P. Topical piroxicam and conjunctivitis. *J Med Assoc Thai* 1997 ; 80 (5) : 287-292.
11. Ciprandi G, Buscaglia S, Cerqueti MP, Sacca S, Tosca M, Canonica GW. Topical anti-inflammatory drugs in the treatment of allergic pollinosic conjunctivitis : a comparative double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1992 ; 2 (5) : 248-252.
12. Sé DCS, Marback RL. Midríase em cirurgias de catarata. *Arq Bras Oftalmol* 1995 ; 58 : 361.
13. Sachdev MS, Mehta MR, Dada VK, Jain AK, Garg SP, Gupta SK. Pupillary dilatation during cataract surgery — relative efficacy of indomethacin and flurbiprofen. *Ophthalmic Surg* 1990 ; 21 : 557-559.
14. Gupta VP, Dhaliwal U, Prasad N. Ketorolac tromethamine in the maintenance of intraoperative mydriasis. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997 ; 28 : 731-738.
15. Sachdev MS, Singh K, Talwar D, Gupta SK, Dada VK. Comparative efficacy of diclofenac and flurbiprofen for maintenance of pupillary dilatation during cataract surgery. *Ophthalmic Surg* 1994 ; 25 : 92-94.
16. Keates RH, McGowan KA. Clinical trial of flurbiprofen to maintain pupillary dilation during cataract surgery. *Ann Ophthalmol* 1984 ; 16 : 919-21.
17. Drews RC, Katsev DA. Ocufen and pupillary dilation during cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1989 ; 15 : 445-448.
18. Camras CB, Miranda OC. The putative role of prostaglandins in surgical miosis. *Prog Clin Biol Res* 1989 ; 312 : 197-210.
19. Kitagawa K, Hayasaka S, Nagaki Y et al. Effects of tetramethylpyrazine on prostaglandin E(2) and prostaglandin E(2) receptor agonist-induced disruption of blood-aqueous barrier in pigmented rabbits. *Jpn J Ophthalmol* 2001 ; 45 : 227-232.
20. McLaren J, Taylor DJ, Bell SC. Prostaglandin E(2)-dependent production of latent matrix metalloproteinase-9 in cultures of human fetal membranes. *Mol Hum Reprod* 2000 ; 6 : 1033–1040.
21. Noguchi K, Tominaga Y, Matsushita K et al. Upregulation of matrix metalloproteinase-1 production by prostaglandin F2alpha in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res* 2001 ; 36 : 334–339.

22. Kashiwagi K, Kanai N, Tsuchida T et al. Comparison between isopropyl unoprostone and latanoprost by prostaglandin E2 induction, affinity to prostaglandin transporter, and intra-ocular metabolism. *Exp Eye Res* 2002 ; 74 : 41–49.
23. Zhang WY, Po AL, Dua HS et al. Meta-analysis of randomised controlled trials comparing latanoprost with timolol in the treatment of patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2001 ; 85 : 983–990.
24. Sponsel WE, Paris G, Trigo Y et al. Latanoprost and brimonidine : therapeutic and physiologic assessment before and after oral nonsteroidal anti-inflammatory therapy. *Am J Ophthalmol* 2002 ; 133 : 11–18.
25. Strelow SA, Sherwood MB, Broncato LJ, Napier A, Driebe WT, Guy JR et al. The effect of diclofenac sodium ophtalmic solution on intraocular pressure following cataract extraction. *Ophthalmic Surg* 1992 ; 23 : 170-175.
26. Tomas-Barberan S, Torngren L, Lundberg K, Fagerholm P, Rolfsen W. Effect of diclofenac on prostaglandin liberation in the rabbit after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 1997 ; 13 : 154-157.
27. Cochener B, Kling F, Savary-Le Floch G, Colin J. Indomethacin (indocollyre) versus diclofenac (voltarene) for the control of pain following excimer photoablation. *Fr Ophtalmol* 2000 ; 23 (6) : 555-562.

NOUTĂŢI

PREVALENŢA INFECŢIILOR SECUNDARE CHIRURGIEI PARODONTALE ÎN RAPORT CU METODA APLICATĂ

Dintre variatele efecte adverse ale chirurgiei parodontale, riscul infecţiei constitue principala preocupare a unui chirurg. Autorii articolului au efectuat un studiu retrospectiv de amploare asupra prevalenţei infecţiei survenite în urma efectuării chirurgiei parodontale şi asupra relaţiei dintre diverse variante terapeutice şi rata infecţiei. Studiul s-a efectuat utilizând documentaţia medicală a unui eşantion de 395 de pacienţi cărora li s-au efectuat 1053 de intervenţii de chirurgie parodontală (rezecţie osoasă, chiuretaj în câmp deschis, gingivectomie, amputaţie radiculară, regenerare tisulară ghidată, implantologie, autogrefă, lambou repoziţionat coronar, augmentare sinusală, augmentare de creastă etc.). S-a evaluat impactul diverselor tipuri de tratament incluzând grefe osoase, membrane, grefe de ţesut moale, clătiri orale post-chirurgicale cu clorhexidină, antibioterapie sistemică şi pansamente chirurgicale. Conform analizei efectuate, 2,09% dintre intervenţiile chirurgicale au fost urmate de infecţii. Pacienţii cărora li s-a administrat antibioterapie sistemică în cadrul protocolului chirurgical (pre- şi/sau post-chirurgical) au dezvoltat infecţii în 8 cazuri din 281 de intervenţii (2,85%) comparativ cu 14 infecţii din 772 proceduri (1,81%) în care nu s-au administrat antibiotice. Intervenţiile în care s-a utilizat postchirurgical clorhexidina, au prezentat o rată mai scăzută a infecţiilor (17 infecţii în 900 intervenţii, 1,89%) comparativ cu intervenţiile după care antisepticul nu a fost indicat (5 infecţii în 153 de proceduri, 3,27%). Utilizarea pansamentelor post-chirurgicale a fost asociată cu o rată uşor crescută a infecţiei (8 infecţii în 300 de intervenţii, 2,67%) comparativ cu cele în care nu s-a utilizat un pansament (14 infecţii în 753 intervenţii, 1,86%). Rezultatele au demonstrat rata scăzută a infecţiilor secundare intervenţiilor de chirurgie parodontală. Deşi administrarea perioperativă a antibioticelor este utilizată frecvent în cazul tehnicilor chirurgicale de regenerare tisulară sau implantologie, datele acestui studiu sugerează că antibioterapia nu pare să ofere beneficii, atunci când este aplicată doar în scopul preveniriiea infecţiilor post-chirurgicale (Powell CA, Mealey BL, McDonnell HT, Moritz AJ. Postsurgical infections : prevalence associated with various periodontal surgery procedures. *J Periodontol* 2005 ; 76 (3) : 3239-333).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

CHIRURGIE **ARTICOLE ORIGINALE**

MODIFICĂRI ALE ŢESUTULUI CONJUNCTIV LA MENOPAUZĂ ÎN PROLAPSUL PELVI-PERINEAL

E. Crauciuc[1], Fl. Dumitrache[1], Doina Lucia Frîncu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Obstetrică- Ginecologie "Elena-Doamna"
2 Disciplina de Anatomie

CONNECTIVE TISSUE MODIFICATIONS IN THE PELVI-PERINEAL PROLAPSE AT MENOPAUSE (Abstract) : **Aim** : The qualitative and quantitative analysis of the histological structure of the Levator Ani (LA) muscle at female patients with pelvi-perineal prolapse (PPP). **Material and methods** : After having taken biopsies of LA from 50 patients with PPP, a microscopic qualitative and quantitative study has been performed. This study was done by comparison with a control lot. **Results** : The connective, muscular and vascular modifications in the structure of the LA are presented, in connection with the hormonal status of patients with PPP and also the influence of these modifications on the anatomic and functional integrity of the pelvic floor. **Conclusions** : Applying the hormonal maintenance treatment for menopaused patients has become strictly necessary, both in the PPP prophylaxis and after restoring surgeries. **Key words** : LEVATOR ANI, PELVI-PERINEAL PROLAPSE

Măsurătorile microscopice cantitative sunt importante, susţinând observaţiile clinice obiective şi orientând direcţiile de tratament. Aplicarea acestei metode în investigarea complexă, clinico-morfologică, a prolapsului pelvi-perineal (PPP), a condus la o imagine mult mai apropiată de adevăr cu privire la integritatea structurală a muşchiului Levator Ani (LA), evidenţiind transformări structurale majore (musculare, vasculare, conjunctive) (1,2,3,4,5).

Prezentul studiu urmăreşte evidenţierea, utilizând biopsii prelevate din muşchiului LA la pacientele cu PPP, a modificărilor calitative şi cantitative ale ţesutului conjunctiv, în funcţie de gradul prolapsului, înainte şi după instalarea menopauzei, în raport cu un lot martor (6,7,8,9,10). În paralel cu analiza ţesutului conjunctiv, au fost investigate şi elementele musculare şi vasculare adiacente acestuia.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un lot de 50 paciente cu PPP de grade şi vârste diferite, cât şi pe un lot martor de 25 paciente sănătoase. La pacientele cu PPP s-au practicat 1-2 biopsii din fasciculul pubo-visceral al LA, în timpul intervenţiilor chirurgicale pentru corectarea prolapsului. Biopsiile lotului martor s-au efectuat prin puncţia LA cu un trocar. Materialul biologic obţinut a fost fixat în soluţie Bouin şi apoi la parafină. Secţiunile histologice obţinute, colorate cu hematoxilină-eosină sau soluţie tricromică Szekelly, au fost supuse unui studiu histologic calitativ, cât şi unui studiu cantitativ asistat de calculator (folosind programul Prodit 5.2).

REZULTATE

Studiul histologic calitativ al ţesutului conjunctiv din LA în funcţie de gradul prolapsului arată următoarele :

- PPP gr. I - ţesut conjunctiv edemaţiat, omogenizat, cu celule puţine şi tendinţă la hialinizare, densificare, hiperplazie şi fibroză ;
- PPP gr. II - ţesut conjunctiv cu aspect lax, bogat în fibroblaste, cu edem, tendinţă la densificare, hiperplazie şi fibroză ;
- PPP gr. III - ţesut conjunctiv hiperplazic, dens, cu degenerescenţă medie sau accentuată (degenerescenţă ceroasă), care disecă fasciculele de fibre musculare ;
- PPP în plină activitate genitală - ţesut conjunctiv cu aspect lax, omogenizat, edemaţiat, cu celule mature puţine (fibrocite), bogat în celule tinere (fibroblaste), cu uşoară tendinţă la hialinizare, hiperplazie, fibroză şi densificare ;
- PPP cu menopauză instalată - ţesut conjunctiv cu edem, hiperplazie, densificare, fibroză şi degenerescenţă avansată, ce disecă fasciculele de fibre musculare şi în-

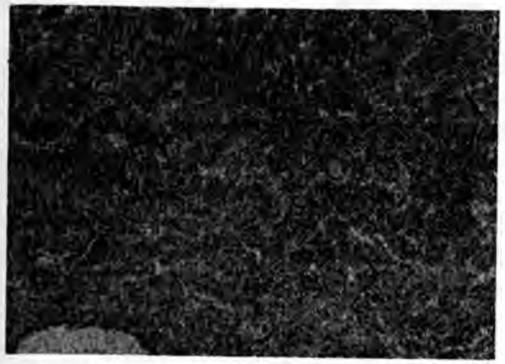


Fig. 1. Modificări ale ţesutului conjunctiv (colecţia personală). Lot martor. Pacienta C.E. 37 ani. Biopsie din LA : secţiune transversală prin ţesut muscular striat, organizat în fascicule, fără modificări microscopice (HE x100)

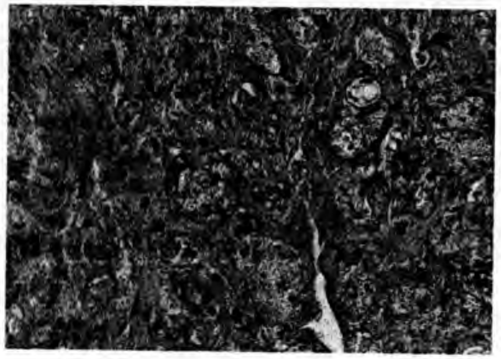


Fig. 2. Modificări ale ţesutului conjunctiv (colecţia personală). PPP gr. II. Pacienta I.E. 51 ani. Biopsie din LA : ţesut conjunctiv dens, hiperplazic, fibre musculare în secţiune transversală, cu sarcoplasmă clară : aspect distrofic degenerativ (HE x100)

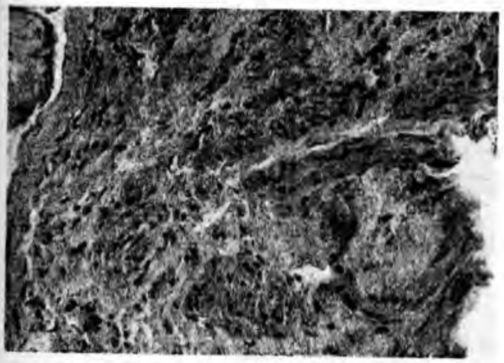


Fig. 3. Modificări ale ţesutului conjunctiv (colecţia personală). PPP gr. III. Pacienta I.P. 61 ani. Biopsie din LA : secţiune oblică şi transversală prin rare fibre musculare striate, ştrangulate în ţesut conjunctiv dens, fibros (Szekelly x100)

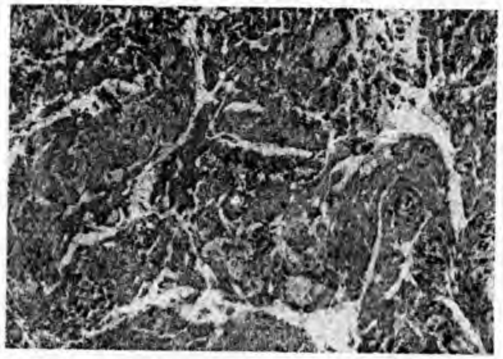
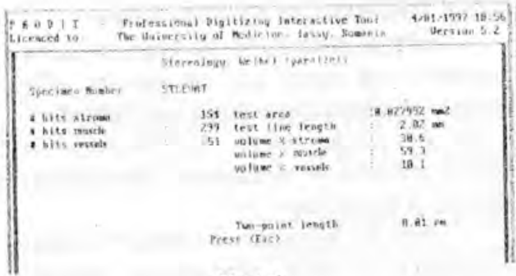
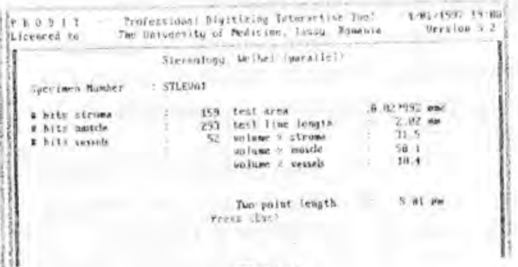


Fig. 4. Modificări ale ţesutului conjunctiv (colecţia personală). PPP gr. III. Pacienta G.D. 62 ani. Biopsie din LA : secţiune transversală prin rare fibre musculare striate, ştrangulate într-o masă abundentă de ţesut conjunctiv într-un stadiu avansat de degenerescenţă (Szekelly x100)



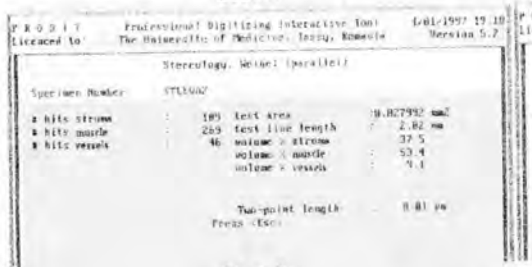
```
P R O D I T   -   Professional Digitizing Interactive Tool    4/01/1997 18:56
Licenced to       The University of Medicine, Iassy, Romania     Version 5.2

                  Stereology. Weibel (parallel)

  Specimen Number      STLEMAT

  # hits stroma          154  test area             :0.027992 mm2
  # hits muscle          299  test line length      :    2.02 mm
  # hits vessels          51  volume % stroma       :    30.6
                              volume % muscle       :    59.3
                              volume % vessels      :    10.1


                          Two-point length              0.01 µm
                       Press (Esc)
```

Test 1



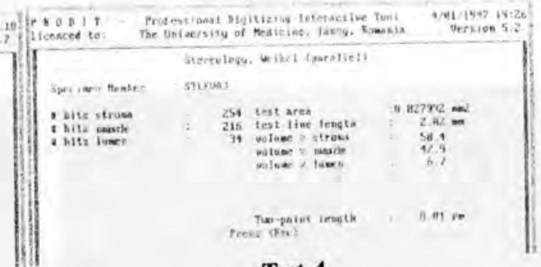
```
P R O D I T   -   Professional Digitizing Interactive Tool    4/01/1997 19:08
Licenced to       The University of Medicine, Iassy, Romania     Version 5.2

                  Stereology. Weibel (parallel)

  Specimen Number    : STLEVA1

  # hits stroma      :   159  test area             :0.027992 mm2
  # hits muscle      :   293  test line length      :    2.02 mm
  # hits vessels     :    52  volume % stroma       :    31.5
                              volume % muscle       :    58.1
                              volume % vessels      :    10.4


                          Two-point length          :   5.01 µm
                       Press (Esc)
```

Test 2



```
P R O D I T   -   Professional Digitizing Interactive Tool    4/01/1997 19:10
Licenced to       The University of Medicine, Iassy, Romania     Version 5.2

                  Stereology. Weibel (parallel)

  Specimen Number      STLEVA2

  # hits stroma      :   189  test area             :0.027992 mm2
  # hits muscle      :   269  test line length      :    2.02 mm
  # hits vessels     :    46  volume % stroma       :    37.5
                              volume % muscle       :    53.4
                              volume % vessels      :     9.1


                          Two-point length          -   0.01 µm
                       Press (Esc)
```

Test 3



```
P R O D I T   -   Professional Digitizing Interactive Tool    4/01/1997 19:26
Licenced to:      The University of Medicine, Iassy, Romania     Version 5.2

                  Stereology. Weibel (parallel)

  Specimen Number      STLEVA3

  # hits stroma      -   254  test area             :0.027992 mm2
  # hits muscle      :   216  test line length      :    2.02 mm
  # hits lumen       -    34  volume % stroma       -    50.4
                              volume % muscle       :    42.9
                              volume % lumen        -     6.7


                          Two-point length          :   0.01 µm
                       Press (Esc)
```

Test 4

TABELUL I

Studiu cantitativ. Măsurători stereologice volumetrice

ŢESUTURI	Lot martor	PPP – activitate genitală	PPP în perimenopauză	PPP cu menopauză instalată
Ţesut conjunctiv	30,60%	31,50%	37,50%	50,40%
Fibre musculare	59,30%	58,10%	53,40%	42,90%
Vase sanguine	10,10%	10,40%	9,10%	6,70%

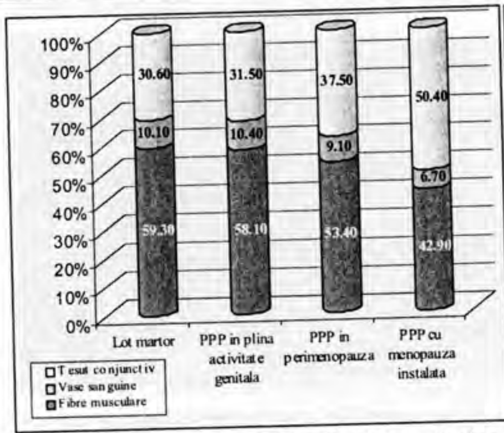


Fig. 5. Studiu cantitativ. Măsurători stereologice volumetrice

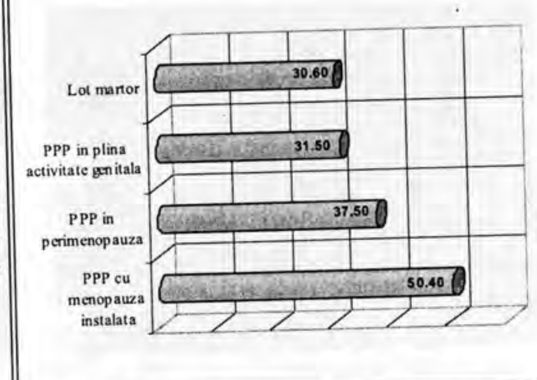


Fig. 6. Studiu cantitativ. Ţesut conjunctiv – volume% în LA

globează pachetele vasculo-nervoase (Fig. 1,2,3,4).

Studiul cantitativ asistat de calculator (măsurători stereologice volumetrice) arată că:

TABELUL II

Studiu cantitativ. Ţesut conjunctiv – volume% în LA

Lot martor	PPP - activitate genitală	PPP - perimenopauză	PPP – menopauză instalată
30,60%	31,50%	37,50%	50,40%

- *volumul ţesutului conjunctiv din LA este:* lot martor – 30,6%; PPP în plină activitate genitală - 31,5%; PPP în perimenopauză - 37,5%; PPP cu menopauză instalată - 50,4%.
- *volumul ţesutului muscular din LA este:* lot martor – 59,30%; PPP în plină activitate genitală - 58,10%; PPP în perimenopauză - 53,40%; PPP cu menopauză instalată - 42,90%.
- *volumul vaselor sanguine din LA este:* lot martor – 10,10%; PPP în plină activitate genitală - 10,40%; PPP în perimenopauză - 9,10%; PPP cu menopauză instalată - 6,70% (Test 1, 2, 3, 4, Tab. I, II, Fig. 5, 6).

DISCUŢII

Rezultatele obţinute sunt extrem de interesante deoarece aduc dovezi histologice certe asupra unei patologii în care literatura de specialitate se concentrează asupra aspectului clinic. Mai mult, fluxul central de publicaţii nu conţine, după ştiinţa noastră, decât puţine raportări de tipul celor susmenţionate (7,13). Principalele modificări histopatologice ale ţesutului conjunctiv identificate în structura LA la pacientele cu PPP au fost: edem, hialinizare, densificare, hiperplazie, fibroză, degenerescenţă (mergând până la degenerescenţă ceroasă), creşterea volumului şi densităţii ţesutului conjunctiv.

În PPP modificările histopatologice ale ţesutului conjunctiv din LA se accentuează direct proporţional cu gradul prolapsului, cât şi odată cu vârsta şi instalarea menopauzei: calitatea ţesutului conjunctiv se deteriorează, iar volumul creşte în detrimentul ţesutului muscular şi al vaselor sanguine; se produce disecţia fasciculelor de fibre musculare şi înglobarea pachetelor vasculo-nervoase de către ţesutul conjunctiv abundent (11,12,13,14,15). Efectul modificărilor remarcate se manifestă în slăbirea rezistenţei planşeului pelvin, ceea ce implică posibilitatea apariţiei PPP, mai ales odată cu instalarea menopauzei (16,17).

CONCLUZII

Aplicarea tratamentului hormonal de întreţinere pentru pacientele menopauzate a devenit strict necesară, atât în profilaxia PPP, cât şi după intervenţiile chirurgicale reparatoare. Rolul tratamentelor hormonale este de a reface măcar parţial şi de a menţine la un nivel satisfăcător structura şi funcţia LA, reducând asfel numărul recidivelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Brieger GM, Macgibbon AL, Atkinson KH. Sacrospinous colpopexy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35 (1): 86-87.
2. Clarke-Pearson DL, Dawood MY. *Green's Gynecology: Essentials of clinical practice.* 4th ed. Boston: Little, Brown and Co., 1990, 398.
3. Brizzi E, De Caro R, Sgambati E, Todescan GC, Munari PF. The organisation of subperitoneal connective tissue in the female pelvis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1994; 21 (4): 253-258.

4. Henry MM. The role of pudendal nerve innervation in female pelvic floor function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994; 6 (4): 324-325.
5. Fritsch H, Frohlich B. Development of the levator ani muscle in human fetuses. *Early Hum Dev* 1994; 37 (1): 15-25.
6. Fritsch H, Hotzinger H. Tomographical anatomy of the pelvis, visceral pelvic connective tissue, and its compartments. *Clin Anat* 1995; 8 (1): 17-24.
7. Smith AR. Role of connective tissue and muscle in pelvic floor dysfunction. *Curr Op Obstet Gynecol* 1994; 6 (4): 317-319.
8. Fritsch H. Development and organisation of the pelvic connective tissues in the human fetus. *Anat Anz* 1993; 175 (6): 531-539.
9. Fritsch H. The connective tissue sheath of uterus and vagina in the human female fetus. *Anat Anz* 1992; 174 (3): 261-266.
10. Fritsch H. Topography and subdivision of the pelvic connective tissue in human fetuses and in the adult. *Surg Radiol Anat* 1994; 16 (3): 259-265.
11. Crauciuc E. *Etiopatogenia şi profilaxia prolapsului pelvi-perineal*. Teză de doctorat. UMF Iaşi, 1997, 400-460.
12. Hamilton WP, Allen CD. *Quantitative Clinical Pathology*. Belfast: Blackwell Science, 1995, 16-58.
13. Sjöström M, Lexell J, Downham DY. Differences in fiber number and fiber type proportion within fascicles. A quantitative morphological study of whole vastus lateralis muscle from childhood to old age. *Anat Rec* 1992; 234: 183-189.
14. Fătu C, Frâncu LL, Fătu IC, Arotăriţei D. Stereologia - principii, implementare, aplicaţii la studiul ganglionilor nervoşi. *Acta Anat* 1996; 2 (1): 103.
15. Crauciuc E, Frîncu DL, Frâncu LL, Gheorghiţă V. Aprecierea cantitativă a structurii muşchiului ridicător anal. Implicaţii în prolapsul pelvi-perineal. *Acta Anat* 1996; 2 (1): 102.
16. Karlberg J, Mattsson LA, Wiklund I. A quality of life perspective on who benefits from estradiol replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 367-372.
17. Henriksson L, Stjernquist M, Boquist L, Alander U, Selinus I. A comparative multicenter study of the effects of continuous low-dose estradiol released from a new vaginal ring versus estriol vaginal pessaries in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital atrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 (3): 624-632.

NOUTĂŢI

ESTE NECESARĂ VAGOTOMIA DUPĂ DUODENOPANCREATECTOMIA CEFALICĂ ŞI PANCREATECTOMIA TOTALĂ?

Studiul evaluează importanţa utilizării vagotomiei în duodenopancreatectomiile cefalice (DPC) şi duodenopancreatectomiile totale (DPT) pentru evitarea ulcerului peptic anastomotic. Au fost studiaţi 94 pacienţi la care nu s-a practicat vagotomia (78 de pacienţi cu DPC şi 16 cu DPT). Incidenţa globală a ulcerului anastomotic a fost de 11,7%, apărut între 3 şi 14 ani. Dintre aceştia, 6 bolnavi au prezentat ulcer anastomotic complicat cu hemoragie, iar un pacient ulcer peptic perforat cu peritonită. S-a reintervenit la 6 bolnavi: 5 la care s-a practicat vagotomie tronculară, iar în cazul perforaţiei s-a efectuat sutură asociată cu vagotomie. Mortalitatea la pacienţii cu ulcere anastomotice a fost de 27,3%! Concluzia studiului este de a efectua vagotomie tronculară la bolnavii cu antecedente de boală ulceroasă şi la cei la care se prevede o supravieţuire îndelungată (Safioleas MC, Moulakakis KG, Andromanakos NP, Lygidakis NJ. How Necessary Is Vagotomy after Pancreaticoduodenectomy and Total Pancreatectomy. *Hepatogastroenterol* 2005; 52 (61): 251-252).

R. Moldovanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

SINDROMUL PRUNE-BELLY DIAGNOSTICAT LA 19 SĂPTĂMÂNI DE AMENOREE

Mircea Onofriescu[1], D. Nemescu[1], Carmina Schas[1], Daniela Scripcaru[2]
Universitatea de Medicină "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Obstetrică Ginecologie
Maternitatea Cuza-Vodă Iaşi
2 Laboratorul de Anatomie Patologică

PRUNE-BELLY SINDROME PRENEATAL DIAGNOSIS (Abstract): We present the ultrasonographic diagnosis at 19 gestation weeks of a case with Prune-Belly syndrome which consists in abdominal wall distension with deficiency of the abdominal wall musculature, urinary tract abnormalities (specially mega bladder), and in males, cryptorchidism. The pathological examination found the patient devoid of striated muscles anterior abdominal wall, hypertrophy of the urinary bladder, and urethral atresia. The Prune-Belly is accessible to antenatal diagnosis and the variable prognosis does not justify always abortion. **Key words**: PRUNE-BELLY SINDROME, URINARY BLADDER, PRENATAL DIAGNOSIS

Sindromul Prune-Belly este o afecţiune congenitală rară, cu incidenţă crescută la sexul masculin, caracterizată prin deficienţe ale musculaturii abdominale (absente sau hipoplazice), criptorhidism, malformaţii genito-urinare. Sindromul a fost descris pentru prima dată de Frolich în 1839.

Sinonime: sindrom Eagle-Barret.

Incidenţa: 0,25-0,3 la 10.000 naşteri de feţi vii. Doar 30 de cazuri au fost diagnosticate la sexul feminin. M20 : F1 (1)

Riscul de recurenţă este mic şi dificil de precizat.

Dacă diagnosticul antenatal este relativ uşor, dificil este de a se aprecia prognosticul care depinde în special de gradul de displazie renală şi hipoplazie pulmonară. În cazul formelor neletale, leziunile parietale şi urologice permit reconstrucţie chirurgicală şi rezultatele la 10 ani în 50% din cazuri relevă o filtrare glomerulară normală.

Observaţiile documentate ale diagnosticului antenatal ale sindromului Prune-Belly sunt destul de puţine. Numărul cazurilor comunicate în literatură variind între câteva sute şi 1.000 de cazuri. În anul 1978 a fost diagnosticat antenatal primul caz (2). Originalitatea acestui caz este evidenţierea unei atrezii uretrale care pune în discuţie mecanismele etiopatogenice.

CAZ CLINIC

Gravida în vârstă de 34 ani secundigestă, nulipară s-a internat după ce a efectuat o primă ecografie abdominală, evidenţiindu-se o formaţiune hipoecogenă abdominală. Necăsătorită, nu prezintă patologie asociată, antecedente personale sau heredo-colaterale semnificative. Interogatoriu, examenul clinic general şi examenul genital confirmă existenţa unei sarcini intrauterine de 19 săptămâni. Examenul ecografic (Voluson 530 3D Kretz-Austria cu sondă abdominală de 3,5 MHz) a relevat o sarcină unică, făt viu care prezintă o imagine voluminoasă intraabdominală de 7,5/6,3/6,5 cm care evocă o megavezică. Lichidul amniotic redus cantitativ - oligoamnios. Determinările diametrului biparietal, lungimea femurului sunt conforme cu vârsta gestațională. Nu am constatat alte malformații fetale. Cu acordul părinților s-a decis declanșarea medicamentoasă cu Cytotec (1 cp intravaginal) a avortului. Avortează un produs de concepție de 450g, sex masculin cu dilatație importantă a abdomenului. Examenul anatomo-patologic a evidențiat un perete abdominal subțire, cu aplazia musculaturii abdominale, o vezică urinară mult mărită de volum care ocupă abdomenul, uretere dilatate și tortuoase, dilatație redusă pielo-caliceală bilaterală, prostată hipoplazică și agenezie uretrală.

DISCUȚII

Prin urmărirea cazurilor, leziunile anatomice sunt bine cunoscute, ca și evoluția cazurilor. Diagnosticul antenatal ridică importante probleme privind indicația de întrerupere a cursului sarcinii, mai ales în condițiile în care au fost identificate forme cu o severitate variabilă.

Etiologie. Au fost propuse mai multe teorii pentru a explica patogeneza acestei afecțiuni:

- dezvoltare mezodermică anormală - ar fi vorba de o alterare a unui inductor care controlează interacțiunile intercelulare. Modificarea s-ar produce la nivelul mezodermului splanhnic, lateral de notocord din care se formează peretele abdominal și sistemul genito-urinar. O ipoteză acceptată este existența unei anomalii a mezenchimului sinusului urogenital, secundară unui defect de migrare a mezodermului lateral determinată de un agent teratogen sau infecțios (3,4).
- obstrucție uretrală primară prin hipoplazia (displazia) elementelor stromale și epiteliale ale uretrei prostatice. Hipoplazia acestor elemente determină saculație secundară a uretrei prostatice, distensia vezicii urinare și a căilor urinare, displazia renală consecința creșterii presiunii hidrostatice în căile urinare, afectarea musculaturii peretelui abdominal. Megavezica este responsabilă de apariția criptorhidiei și de majoritatea malformațiilor scheletice și digestive, dar elementele histologice sugerează că modificările testiculare sunt determinate și de alte mecanisme (5).
- cauze genetice - suspicionate prin preponderența masculină și existența unor cazuri familiale la care transmiterea ar fi legată de cromosomul X. Rar au fost citate cazuri asociate unei aneuploidii (trisomie 18). Se consideră că este vorba de o transmitere multifactorială sau poligenică (6)

Etiopatogenia leziunilor asociate. Patogenia aplaziei musculare abdominale este subiect de controverse. O ipoteză este cea pur mecanică: compresia exercitată de megavezică care perturbă histogeneza musculară. Altă teorie, consideră factorul mecanic ca un factor agravant, factorul esențial fiind defectul de migrare a mezoblastului lateral în cursul embriogenezei. *Diagnosticul* este suspicionat în cazul evidențierii ecografice a unei imagini hipoecogene de mari dimensiuni. Obstrucția uretrală (valvă uretrală, agenezie uretrală) poate fi determinată și prin compresia exercitată de un chist ovarian sau de hidrometrocolpos. Criptorhidismul este dificil de identificat din cauza oligoamniosului. Distensia exagerată a vezicii urinare ar explica lipsa de coborâre a testiculilor.

Caracteristicele examenului ecografic prenatal includ:

- Megavezică urinară cu pereți subțiri, dilatație ureterală, pielo-caliceală, chiști corticali renali, dilatația persistentă a uretrei proximale, oligoamnios și chiar ascită urinară. Refluxul vezico-ureteral este frecvent prezent.
- Prezența oligoaminosului, ascitei urinare, distrofia vezicală și calcificările peritoneale sunt factori de prognostic nefavorabil.

Malformațiile asociate: malformații osteo-articulare 20-60% (luxație congenitală de șold, picior strâmb, stern excavat, polidactilie), malformații gastro-intestinale 30-40% (malrotație intestinală, imperforație sau atrezie anală), malformații pulmonare (hipoplazie pulmonară secundară oligoamniosului), malformații cardiace 10% (defect septal, persistență de canal arterial) (7,8).

Au fost descrise trei forme: 1) diagnosticat la feți de sex masculin, oligoamnios sever, dilatație severă a căilor urinare și displazie renală, hipoplazie pulmonară, trăsături caracteristice sindromului Potter, deces in utero sau în prima săptămână de viață; 2) trăsături caracteristice sindromului Potter, dilatație moderată a căilor urinare cu displazie renală redusă, evoluție până în perioada neonatală; 3) dilatație minimă a căilor urinare cu parenchim renal funcțional normal și supraviețuire de lungă durată.

Mortalitatea neonatală este de 11-29%. Incidența insuficienței renale cronice este cuprinsă între 17-25%.

Date anatomo-patologice. La nivel renal se constată modificări corticale: chisturi corticale și modificări displazice instalate precoce. Sfincterul intern al vezicii urinare este hipoplazic, colul vezical beant, uretra prostatică dilatată „în pâlnie", prostata hipoplazică. Vezica este destinsă, dar fără semne de luptă, iar ureterele sunt dilatate și tortuoase. Țesutul conjunctiv la nivelul peretelui vezical crește odată cu vârsta gestațională (9). Microscopic prostata și sfincterul intern prezintă fibre musculare netede rare și distrofice. În cazurile cu valvă de uretră posterioară, prostata este hipoplazică dar sfincterul intern este bine diferențiat și vezica prezintă semne de luptă.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- Sindromul megavezică - microcolon - hipoperistaltism intestinal
- Sindromul valvei uretrale posterioare
- Megalouretră congenitală
- Chist de ovar
- Obstrucția joncțiunii uretero-pelvice
- Extrofie vezicală
- Chist de uracă

Tratament. Diagnosticul precoce al distensiei vezicale permite introducerea percutanată a unui cateter cu rol de drenaj ceea ce reduce gradul de afectare renală și prin influența asupra oligoamniosului previne hipoplazia pulmonară severă (10) Ideal este realizarea unei comunicări între vezica destinsă și lichidul amniotic realizându-se astfel circuitul lichidului amniotic (11). Prognosticul este bun după realizarea intrauterină a șuntului vezico-amniotic, dacă cariotipul este normal, nu există alte malformații asociate și funcția renală apreciată prin determinări intrauterine ale compoziției urinii fetale este neafectată (12). Șuntul se recomandă să se realizeze cât mai precoce în cursul evoluției sarcinii (13).

După naștere se va aprecia ecografic și urografic aparatul urinar. Creșterea concentrațiilor de uree și creatinină după prima săptămână de viață anunță un prognostic nefavorabil. Se vor aprecia modificările de la nivelul peretelui abdominal, existența criptorhidismului și a malformațiilor asociate. Testiculele localizate intraabdominal la nivel sacro-iliac, pot determina infertilitate prin azo- oligospermie sau transformare malignă. Funcția endocrină a testiculilor este păstrată. Orhipexia trebuie efectuată în primul an de viață.

Vor fi tratate infecțiile urinare și va fi monitorizată funcția renală.

Chirurgical se poate recurge la tratament paliativ (pielostomie cutanată, vezicostomie) sau curativ (uretrotomie transuretrală, reimplantarea ureterelor în vezică, cistoplastie, reconstrucția peretelui abdominal) (14). În caz de insuficiență renală cronică se poate recurge la transplant renal (15).

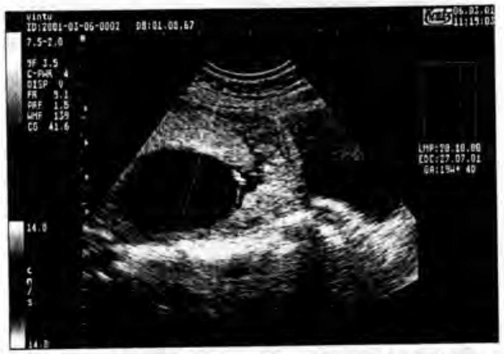


Fig. 1. Megavezică cu identificare Doppler a circulaţiei sanghine

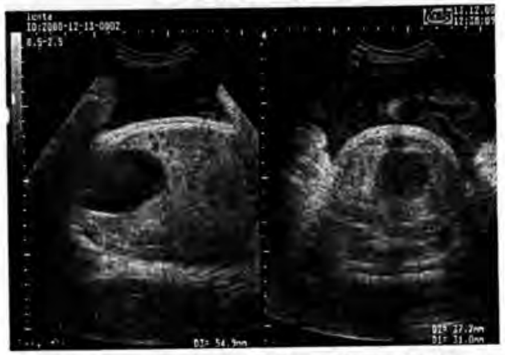


Fig. 3. Alt caz cu sindrom Prune-Belly diagnosticat la 24 săptămâni de amenoree

CONCLUZII

Diagnosticul de sindrom Prune-Belly trebuie luat în considerare în toate cazurile în care se constată megavezică cu creşterea circumferinţei abdominale şi sex masculin. Aprecierea prognosticului este dificilă.

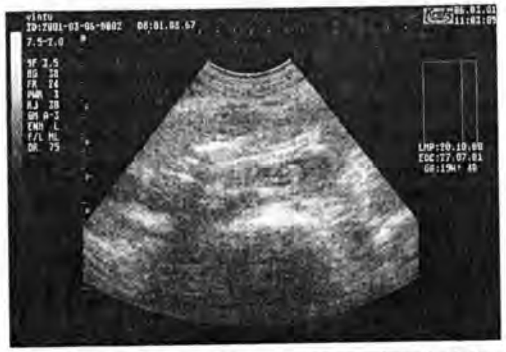


Fig. 2. Imagine renală cu dilataţie minoră pielo-caliceală

Oligoamniosul este factor de prognostic nefavorabil cu atât mai mult cu cât este mai precoce.

Efectuarea cariotipului se impune din cauza riscului scăzut de aneuploidie.

Evaluarea funcţiei renale trebuie să se facă prin examenul urinei fetale - natriuria >75 mmol/l şi a2-microglobulinuria < 2mg/l identifică cazurile care pot beneficia de o atitudine conservatoare cu acordul părinţilor.

Majoritatea cazurilor nu se însoţesc de o leziune uretrală obliterantă identificabilă. Atrezia uretrală ca în cazul prezentat este o leziune rară, imposibil de diagnosticat prenatal şi cu un prognostic defavorabil.

Sindromul Prune-Belly este accesibil diagnosticului antenatal şi prognosticul variabil nu justifică constant întreruperea terapeutică a sarcinii.

BIBLIOGRAFIE

1. Nakayama DK, Harrison MR, Chinn DH et al. The pathogenesis of Prune-Belly. *Am J Dis Child* 1984; 138: 834-836.
2. Shimizu T, Ihara Y, Yomura W, Ando N, Nishimura R. Antenatal diagnosis of Prune Belly syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 251 (4); 211-214.
3. Straub E, Spranger J. Etiology and pathogenesis of the Prune-Belly syndrome. *Kidney Int* 1981; 20: 695-699.
4. Terada S, Suzuki N, Uchide K, Ueno H, Akasofu K. Etiology of Prune Belly syndrome: Evidence of megalocystic origin in an early fetus. *Obstet Gynecol* 1994; 83 (5 II): 865-868.
5. Greskovich FJ, Nyberg LM. The Prune-Belly syndrome: a review of its etiology, defects, treatment, and prognosis. *J Urol* 1988; 140: 707-712.

6. Balaji KC, Patil A, Townes PL, Primack W, Skare J, Hopkins T. Concordant Prune-Belly syndrome in monozygotic twins. *Urology* 2000; 55 (6): 949.
7. Jennings RW. Prune-Belly syndrome. *Semin Pediatr Surg* 2000; 9 (3): 115-120.
8. Kabakus N, Serhatlioglu S, Akfirat M et al. Prune-Belly syndrome associated with extra-abdominal abnormalities in a 7-year-old boy. *Turk J Pediatr* 2000; 42 (2): 158-161.
9. Shimada K, Hosokawa S, Tohda A, Matsumoto F, Johnin K. Histology of the fetal Prune Belly syndrome with reference to the efficacy of prenatal decompression. *Int J Urol* 2000; 7 (5): 161-166.
10. Glick PL, Harrison MR, Adzick NS et al. Correction of congenital hydronephrosis in utero IV: In utero decompression prevents renal dysplasia. *J Ped Surg* 1984; 19: 649-657.
11. Makino Y, Kobayashi H, Kyono K, Oshima K, Kawarabayashi T. Clinical results of fetal obstructive uropathy treated by vesicoamniotic shunting. *Urology* 2000; 55 (1): 118-122.
12. Noh PH, Cooper CS, Winkler AC, Zderic SA, Snyder HM 3rd, Canning DA. Prognostic factors for long-term renal function in boys with the Prune-Belly syndrome. *J Urol* 1999; 162 (4): 1399-1401.
13. Leeners B, Sauer I, Schefels J, Cotarelo CL, Funk A. Prune-Belly syndrome: therapeutic options including in utero placement of a vesicoamniotic shunt. *J Clin Ultrasound* 2000; 28 (9): 500-507.
14. Ger R, Coryllos EV. Management of the abdominal wall defect in the Prune Belly syndrome by muscle transposition: an 18-year follow-up. *Clin Anat* 2000; 13 (5): 341-346.
15. Crowe A, Cairns HS, Wood S, Rudge CJ, Woodhouse CR, Neild GH. Renal transplantation following renal failure due to urological disorders. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (8): 2065-2069.

NOUTĂŢI

FACTORII DE RISC PENTRU APARIŢIA FISTULEI PANCREATICE DUPĂ DUODENOPANCREATECTOMIA CEFALICĂ

Fistula pancreatică este una din complicaţiile cele mai frecvente şi cele mai de temut după duodenopancreatectomia cefalică. Autorii studiază 62 pacienţi la care s-a precticat duodeno-pancreatectomie cefalică de diverse indicaţii (cancer pancreatic,tumori periampulare, cancer de coledoc şi de duoden, pancreatită cronică, tumori pancreatice endocrine, cancer gastric). S-au efectuat 25 de duodenopancreatectomii Whipple standard, 27 cu limfadenectomie extinsă şi 10 cu prezervarea pilorului. S-au practicat două tipuri de anastomoze pancreatico-digestive: „duct to mucosa" pentru cei cu pancreas ferm şi Wirsung dilatat şi anastomoză jejuno-pancreatică termino-terminală invaginată pentru pacienţii cu pancreas „soft" şi fără dilataţie de canal Wirsung. 10 pacienţi (16,33%) au dezvoltat postoperator fistulă pancreatică. Morbidiatea globală a fost de 43,5% (27 pacienţi) iar mortalitatea de 4,84% (3 cazuri). Un singur deces a fost asociat cu fistula pancreatică (10%). Fistula pancreatică s-a produs la unul din cazurile la care s-a practicat anastomoză „duct to mucosa" şi la 9 din cazurile cu anastomoză pancreatico-jejunală termino-terminală. Nu s-au constat diferenţe seminficative statistic între pacienţii cu fistulă pancreatică din punct de vedere al vârstei, sexului, duratei icterului, nutriţiei preoperatorii, diagnosticului histologic, duratei de spitalizare, utilizării octreotidului. Singurii factori asociaţi cu fistula pancreatică (semnificativi din punct de vedere statistic) au fost diametrul ductului pancreatic şi textura pancreasului distal. Astfel, incidenţa fistulei pancreatice a fost de: 4,88% la pacienţii cu duct de peste 3 mm, de 8,1% din pacienţii cu duct de sub 3 mm, de 2,94% la bolnavii cu pancreas ferm şi de 32,1% la cei cu pancreas „soft". Deşi tehnica de anastomoză nu a fost un factor semnificativ statistic, numărul de fistule pancreatice este mai mic la pacienţii cu anastomoză tip „duct to mucosa" (Yang YM, Tian XD, Zhuang Y, Wang WM, Wan YL, Huang YT. Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol* 2005; 11 (16): 2456-2461).

R. Moldovanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

CHIRURGIE TEHNICI ŞI METODE

METODE DE SCREENING ÎN CANCERUL COLORECTAL

Elena Dajbog[1], L.P. Lefter[1,2], V. Scripcariu[1,2], R. Dănilă[1,2], Cr. Dragomir[1,2]
Spitalul Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Grupul de Cercetare Multidisciplinar pentru Cancerul Colorectal
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica a III-a Chirurgie

EVIDENCE-BASED COLORECTAL CANCER SCREENING (Abstract): Colorectal cancer has been identified as an appropriate candidate for early detection and treatment of both asymptomatic individuals and those at risk of the disease. The lifetime incidence of colorectal cancer among persons at average risk is sufficiently high to justify screening the general population. This review presents the latest strategies employed in early detection of the colorectal cancer. An ideal screening test should satisfy some basic criteria: must be simple, secure, accepted by the population with valid and reproductive results. Despite the demonstrated benefits of colorectal cancer screening, incidence and mortality rates of this common cancer remain high. More optimally tailored screening tools are needed that combine the features of a potentially ideal screening test. **Key words**: COLORECTAL CANCER, SCREENING, EARLY DIAGNOSIS

Cancerul colo-rectal este o cauză extrem de frecventă de mortalitate prin cancer la populaţia nefumătoare de ambele sexe (1). Evoluţia şi tratamentul cancerului colo-rectal în ultimile decenii evidenţiază un progres minor în ceea ce priveşte îmbunătăţirea prognosticului. Un screening eficient pentru depistarea leziunilor precoce, curative, de cancer colo-rectal nu se practică actualmente datorită complianţei scăzute a populaţiei. În ultima decadă toate eforturile lumii medicale se îndreaptă spre găsirea de noi modalităţi de evidenţiere precoce a fenomenului carcinogenetic, modalitatea reală de reducere a morbidităţii şi mortalităţii prin neoplazie colo-rectală. Incompleta cunoaştere a etiopatogeniei bolii face dificilă abordarea precoce în cadrul unor programe de screening la nivel populaţional, care ar face posibilă depistarea unui mare număr de cazuri într-un stadiu favorabil terapiei radicale. Stabilirea exactă a carcinogenezei colo-rectale aduce beneficii prin diagnosticul presimptomatic al cancerului colo-rectal ereditar, evaluarea potenţialului malign tumoral şi individualizarea procedeelor operatorii a sensibilităţii la chimioterapice.

Începând cu vârsta de 50 ani *American Cancer Society* (1) recomandă persoanelor fără risc crescut de a dezvolta cancer colorectal un set de teste screening incluzând:

- Testarea anuală a materiilor fecale pentru hemoragii oculte.
- Sigmoidoscopie flexibilă la fiecare 5 ani.
- Testarea anuală a materiilor fecale pentru hemoragii oculte şi sigmoidoscopie odată la 5 ani.
- Examen baritat cu dublu contrast la fiecare 5 ani.
- Colonoscopie la fiecare 10 ani.

Examinarea anuală a trei probe de materii fecale pentru depistarea hemoragiilor oculte s-a dovedit a scădea rata decesului

prin cancer colo-rectal cu 30-40% (2). Colonoscopia efectuată la pacienţi cu polipi poate scădea mortalitatea datorată cancerului colo-rectal cu 75%-90% (2). Un studiu recent arată o reducere cu 50% a cancerului colo-rectal la pacienţii cărora li s-a efectuat sigmoidoscopie flexibilă, examen radiologic cu bariu sau colonoscopie (2). În ultimii 15 ani s-a constatat o scădere gradată a ratei de deces prin cancer colorectal, cel mai probabil datorită îmbunătăţirii metodelor de screening şi conduitei medicale preventive. Până a se ajunge aici, mai multe metode au fost utilizate în screening-ul selectiv sau neselectiv, cum ar fi: evidenţierea hemoragiilor oculte, tuşeul rectal, rectoscopia şi colonoscopia, sigmoidoscopia flexibilă, teste genetice, teste imunochimice şi imunohistochimice, teste cu anticorpi monoclonali specifici.

Pacienţii care prezintă un risc crescut de a dezvolta cancer colo-rectal (boală inflamatorie intestinală, antecedente personale, heredo-colaterale de polipi colo-rectali sau cancer colo-rectal, polipoză adenomatoasă familială - FAP, cancer colo-rectal ereditar nonpolipozic - HNPCC) necesită să fie incluşi într-o schemă de screening înaintea vârstei de 50 de ani, frecvenţa examinărilor fiind diferită faţă de screening-ul standard.

TESTELE SCREENING ÎN CANCERUL COLO-RECTAL

Tuşeul rectal face parte din examenul general al oricărui pacient şi are avantajul de a fi simplu de efectuat şi fără o pregătire prealabilă. Ca metodă de screening, tuşeul rectal poate depista aproximativ 10-15% din tumorile colo-rectale, majoritatea în stadii avansate, neexistând studii care să evidenţieze o reducere a mortalităţii şi morbidităţii prin cancer colo-rectal la utilizarea sa exclusivă în screening (1,2).

Identificarea hemoragiilor oculte în materiile fecale. Numeroase trialuri în care au fost incluse persoane cu vârste cuprinse între 50-80 ani au arătat că testul hemoragiilor oculte efectuat cu guaiac în probe rehidratate şi nerehidratate, anual sau bianual, contribuie la scăderea mortalităţii prin cancer colo-rectal (2). Cel mai utilizat, testul Haemoccult este o reacţie calitativă de culoare, ce se bazează pe activitatea pseudoperoxidazică a hematinei care determină schimbarea culorii unei hârtii test impregnate cu colorant. Rehidratarea creşte sensibilitatea testului pe seama specificităţii. Există şi alţi catalizatori, cei din dietă, care ar trebui eliminaţi, pentru a obţine o acurateţe crescută a testului. Carnea, unele legume şi alimente care conţin peroxidaze ar putea favoriza reacţia, în absenţa hemoglobinei, folosirea unei diete speciale în timpul testării şi cu 3 zile anterior este necesară, studii epidemiologice largi evidenţiind că acest fapt nu a determinat îmbunătăţirea rezultatelor. Haemoccult este singurul test screening evaluat în trialuri randomizate, controlate şi reprezintă cel mai acceptabil compromis între sensibilitate, specificitate şi cost (2). Este pozitiv dacă detectează cel puţin 20 mg hemoglobină/1 g materii fecale, în condiţiile în care pierderile sangvine gastro-intestinale "normale" nu depăşesc 2 ml/zi (2). Complianţa populaţiilor supuse screening-ului variază foarte mult (20-70%), fiind sub pragul necesar unei eficienţe maxime (70%). Procentul de teste pozitive reprezintă circa 10% din total, iar valoarea predictivă este cuprinsă între 8-12% pentru carcinoame şi 20-40% pentru adenoame. Peste 50% din rezultate sunt fals pozitive prin sângerări din afecţiuni non-neoplazice sau datorate unor alte substanţe din fecale cu activitate peroxidazică. Haemoccult nu detectează peste 40% din cancerele colo-rectale curabile şi 75% din adenoame, ca urmare a caracterului intermitent al sângerării. Eficienţa utilizării Haemoccult ca test de screening pare semnificativă, cancerele colo-rectale depistate sunt în stadii precoce

(Dukes A şi B) faţă de cele diagnosticate prin depistare individuală. A fost dovedită scăderea mortalităţii prin cancer colo-rectal cu 33% la cei care au utilizat Haemoccult faţă de martor (2).

Testele cantitative pentru sângerările microscopice (HemoQuant) au o valoare predictivă mai mare. Testele imunologice de depistare a hemoragiilor oculte în scaun prin utilizare de anticorpi monoclonali antihemoglobină umană sunt mai sensibile, păstrând o rată înaltă de rezultate fals negative, inerente predictibilităţii reduse a depistării hemoragiilor oculte. Testul cu imunofluorescenţă pentru identificarea hemoragiilor oculte, detectează 5-10 mg de hemoglobină/g de materii fecale, reacţiile fals pozitive apărând frecvent. Factorii ce pot afecta acurateţea metodei sunt reprezentaţi de dietă, ingestia de substanţe iritante gastro-intestinale, antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), numărul testelor, intervalul dintre ele. Rezultatele screening-ului pe un lot de 46000 indivizi au fost următoarele: 89,3% sensibilitate, 92,7% specificitate, 25% rezultate pozitive pentru cancer colorectal. Posibilitatea efectuării la domiciliu sub forma unor pulberi care se adaugă în apa de la toaletă (Colocare Test) şi autointerpretarea rezultatelor a crescut complianţa pacienţilor la acest test. În cazul unui test considerat pozitiv, pacientul va repeta examinarea de 3 ori la 2 zile interval, iar în cazul menţinerii pozitivităţii se va prezenta la medic pentru recomandări specifice.

Testarea imunochimică a hemoragiilor oculte. Testele imunochimice utilizează anticorpi care detectează doar un fragment dintr-o proteină specifică din sânge. Testul nu impune restricţii în dietă înainte de efectuare şi necesită recoltarea de două probe din două scaune consecutive (1,2). Acest test se află în momentul actual pe lista recomandărilor, pentru a fi inclus în lista testelor standard pentru screening-ul cancerului colo-rectal, datorită specificităţii şi sensibilităţii sale crescute faţă de variantele clasice.

Metodele endoscopice sunt utilizate la populaţia cu risc înalt şi la toţi subiecţii cu teste pentru hemoragii oculte pozitive efectuate în populaţia cu risc mediu. Specificitatea este superioară cercetării hemoragiilor oculte, având avantajul unei examinări directe a mucoasei care poate fi biopsiată şi, în plus, un timp foarte redus de efectuare.

- Rectosigmoidoscopia rigidă era efectuată până la sfârşitul anilor '90 regulat la populaţia de peste 50 de ani (1,2). Detectează un procent semnificativ mai mare de cancere recto-sigmoidiene în stadii precoce, contribuind la scăderea mortalităţii, intervalul optim de examinare nefiind încă bine stabilit.
- Rectosigmoidoscopia flexibilă a înlocuit-o treptat pe cea rigidă, fiind actualmente inclusă de *American Cancer Society* între testele standard de screening pentru cancerul colo-rectal, uneori având indicaţie să se efectueze în combinaţie cu testul hemoragiilor oculte. Avantajele acestei metode faţă de recto-sigmoidoscopia rigidă sunt certe. Prin recto-sigmoidoscopie flexibilă sunt depistate cel puţin 80% din toate cancerele colo-rectale şi 95% din toate adenoamele, deoarece 2/3 din neoplaziile proximale (colon drept) au ca markeri adenoame distale care pot fi identificate cu rectosigmoidoscopul de 60 de cm. Acest test este un examen de depistare a tumorilor de colon distal şi de identificare a markerilor de risc ai cancerului colonic proximal (1-3).

Colonoscopia este în momentul actual examenul screening de cea mai mare acurateţe în diagnosticarea cancerului colorectal. Colonoscopia îşi justifică utilizarea în cadrul screening-ului colo-rectal, deoarece permite vizualizarea mucoasei întregului colon si a rectului până la ileonul terminal, făcând posibilă intervenţia directă asupra leziunilor premaligne. Colonoscopia este metoda cea mai sigură de detectare a polipilor mai mici de 1 cm, permiţând biopsia şi polipectomia. Avantajele colonoscopiei sunt: complianţă bună în rândul pacienţilor selectaţi, permite sedarea bolnavului, urmărirea funcţiilor vitale şi a gradului de oxigenare sangvină. Colonoscopia este un procedeu sigur, complicaţiile majore (sângerări, complicaţii postanestezie, perforaţii) apărând în doar 0,2% din cazuri (4). Pentru a decela un polip adenomatos este necesar ca întreg cadrul colic să fie vizualizat endoscopic, deoarece în 1/3 din cazuri apar leziuni asociate.

Colonoscopia virtuală, "CT colonography", este o metodă promiţătoare de detectare a polipilor colo-rectali. Testul implică pomparea de aer în colon şi ulterior scanarea prin CT helicoidal, obţinându-se mai multe imagini ale structurilor abdominale, ca ulterior să se compună imagini bi şi tri dimensionale ale interiorului colonului. Această investigaţie este neinvazivă, nu prezintă nici cel mai mic risc de perforaţie intestinală asociat colonoscopiei, putând să detecteze polipoza intestinală de dimensiuni mari în aceeaşi măsură ca şi colonoscopia clasică (4,5). Datorită faptului că detectează doar forme (nu culori sau detalii mici), nu rezultă o imagine reală a reliefului colic, leziunile suspecte fiind confirmate prin colonoscopie clasică (5,6). Colonoscopia virtuală nu poate fi inclusă deocamdată în pachetul de teste pentru screening-ul cancerului colo-rectal, deoarece nu s-a realizat încă o evaluare corectă a eficacităţii sale.

Teste imunohistochimice

Imunohistochimia identifică o mare parte din cancerele colo-rectale ce se dezvoltă la purtătorii mutaţiei genei germinative de linie MMR (mismatch repair). Este utilizată ca măsură adjuvantă în identificarea familiilor cu neoplazie colo-rectală nonpolipozică, imunohistochimia neputând însă să înlocuiască testarea MSI (microsatellite instability). Adenoamele au moduri de expresie ale proteinei de MMR similare carcinoamelor, screening-ul putând astfel servi la identificarea pacienţilor cu mutaţii MMR. Nu toate cazurile cu imunohistochimie pozitivă arată o pozitivitate uniformă în ceea ce priveşte dezvoltarea tumorală (7).

Testarea ADN-ului tumoral din materiile fecale. Cercetarea markerilor moleculari în materiile fecale reprezintă o abordare noninvazivă promiţătoare a cancerului colo-rectal. Datorită faptului că neoplasmele exfoliază abundent în lumenul intestinal şi că ADN-ul recuperat din scaun poate fi investigat cu tehnici sensibile este logic ca aceste investigaţii să fie aprofundate. Datorită heterogenităţii moleculare a cancerului testarea unui singur marker nu este suficientă. Testarea concomitentă pentru mai mulţi markeri detectează satisfăcător adenoamele şi cancerul colo-rectal în grupurile de pacienţi selecţionaţi, informaţiile referitoare la rezultatele testelor în populaţia fără risc lipsind. Acest test efectuat la un interval de 5 ani scade incidenţa cancerului colo-rectal cu 35% şi mortalitatea cu 54% (8). Datorită sensibilităţii de 65% pentru cancerul colo-rectal, de 40% pentru polipii voluminoşi şi a specificităţii de 95%, un screening F-DNA (fecal-DNA) o dată la 2 ani va înlocui treptat colonoscopia. Testul ADN-ului ar putea îmbunătăţi rezultatele screening-ului pentru cancerul colo-rectal în situaţia unde colonoscopia nu se poate efectua (8).

Determinarea tipului genetic al CASR (calcium sensing receptor). Există studii care arată faptul că ionul de calciu poate avea un rol în prevenirea cancerului colorectal, fenomen mediat probabil de un receptor Ca sensibil. Variaţii ale regiunii semnalizatoare ale receptorului Ca sensibil sunt asociate astăzi cu riscul de dezvoltare a adenomului displazic avansat (9).

Teste cu anticorpi monoclonali. Studierea tumorilor colo-rectale din punct de vedere antigenic a fost posibilă din momentul în care s-a stabilit existenţa unor markeri antigenici exprimaţi specific în diferite secvenţe ale evoluţiei tumorale. În prezent se lucrează cu două tipuri de anticorpi monoclonali: unul recunoaşte antigenul carcinoembrionar (CEA), celălalt recunoscând membrana celulelor precursoare neoplazice. Anticorpii monoclonali marcaţi cu izotopi radioactivi permit obţinerea de imagini scintigrafice tumorale. Imunoscintigrafia cu anticorpi monoclonali este caracteristică tipului de neoplazie, deoarece foloseşte anticorpi cu specificitate pentru un anume antigen, metoda depinzând de expresia antigenelor de către tumoră, în momentul examinării (10).

Determinarea antigenului CA 1-18

În ultima perioadă se încearcă utilizarea unui nou marker antigenic numit generic antigenul CA 1-18, a cărui utilitate în diagnosticul precoce al cancerului colo-rectal pare a fi net superioară, în special în ceea ce priveşte sensibilitatea depistării. Pentru stadiul Dukes A în care antigenul carcinoembrionar este practic nedetectabil, antigenul CA 1-18 este depistat în 94,5% din cazuri. Detectarea antigenului CA 1-18 la persoanele normale a arătat un nivel ridicat al markerului la aproximativ 3,2 % din populaţia studiată (10,11).

Teste screening genetice

Testele genetice au la ora actuală două aplicaţii importante în:

- Cancerele colo-rectale ereditare, pentru stabilirea predispoziţiei genetice încă din perioada asimptomatică, inclusiv prenatală. Sunt utilizate teste comerciale de identificare a mutaţiilor genetice pentru membrii familiilor cu FAP, cu HNPCC, sindromul Peutz-Jeghers (11).
- Cancerele colo-rectale sporadice, pentru depistarea populaţiei ce va fi supusă screening-ului endoscopic, ca urmare a detectării alterărilor genice caracteristice diferitelor stadii evolutive tumorale. La 80-90% din pacienţii cu cancer colo-rectal sau cu adenoame colonice este posibilă identificarea mutaţiilor punctiforme ale genei k-ras în celulele exfoliate prezente în materiile fecale. Deşi aceste teste au parametri statistici foarte buni, utilizarea lor este limitată de costul lor destul de ridicat, fiind disponibile doar subiecţilor cu risc înalt de a dezvolta cancer colo-rectal (11,12).

Teste screening în polipoza adenomatoasă familială (FAP)

Majoritatea cazurilor de FAP şi variantele sale sunt rezultatul mutaţiilor în linia germinativă a genei APC (adenomatous polyposis coli). Testarea clinică se face persoanelor cu istoric familial (copiii persoanelor cu APC mutant au un risc de 50% să dezvolte FAP), care ar fi putut să moştenească alele APC mutante. Există posibilitatea testării prenatale dacă o mutaţie genică cauzatoare de boală a fost depistată la unul dintre membrii familiei, nefiind însă o practică standard. Actualmente sunt disponibile mai multe teste care se bazează pe mutaţiile ADN-ului liniei germinative ale APC. Secvenţializarea directă a ADN-ului este cea mai costisitoare, dar şi cea mai corectă invesigaţie în screening-ul FAP (rată a detecţiei mutaţiei de 95%). În concluzie există mai multe tipuri de investigaţii pentru depistarea mutaţiei APC, indicaţia fiind stabilită în funcţie de contextul clinic (12).

Testarea mutaţiei genei I1307K APC

Recent a fost descoperită o mutaţie la nivelul genei APC, APC I1307K, care s-a dovedit a fi motivul apariţiei cancerului colo-rectal în familiile a 6% din populaţia de evrei Ashkenazi. Testarea genetică pentru depistarea mutaţiei genei APCI1307K se poate efectua indivizilor din populaţia Ashkenazi cu istoric personal sau familial de cancer colo-rectal (13).

Screening pentru cancerul colo-rectal ereditar non polipozic (HNPCC)

Stabileşte diagnosticul molecular al cancerului colo-rectal ereditar nonpolipozic (HNPCC), fiind utilizat pentru a testa membrii unei familii cunoscute ca fiind purtătoare ale mutaţiei, înainte să devină simptomatici. La nivel molecular sunt prezente mutaţii ale liniilor germinative hMLH1 (human mutL homolog 1), hMSH2 (human mutS homolog 2), hMSH6 (human mutS homolog 6) (10%) (14) şi a genelor de MMR. Majoritatea leziunilor HNPCC prezintă o modificare moleculară caracteristică numită MSI. MSI este recunoscută prin apariţia frecventă a mutaţiilor la nivelul inserţiei şi deleţiei din reperele microsatelite, care sunt numere variabile de secvenţe de nucleotide, binucleotide şi trinucleotide găsite în genomul uman. Utilizarea pentru diagnostic a MSI a dus la crearea unor teste genetice care includ atât probe de sânge pentru detectare a mutaţiilor liniilor germinative, cât şi ţesut neoplazic pentru detecţia pierderii funcţiei de producţie a genei la nivel tumoral la pacienţii afectaţi. Testarea MSI tumorale este utilizată astăzi şi pentru diagnosticul diferenţial cu FAP discret în situaţii în care clinica este ambiguă. Teste disponibile în momentul actual includ doar analiza mutaţiei a hMLH1 şi hMSH2 şi în curând a hMSH6. Un test nou care este în curs de evaluare numit PreGen 26 detectează ADN-ul MSI în materii fecale, determinând MSI la nivelul locusului BAT-26 (tract conţinând 26 adenosine în intronul 5 al hMSH2) în 96% din cancerele MSI. Teste care să certifice purtătorii de mutaţii MMR (15) sunt încă în curs de cercetare, existând în momentul actual posibilitatea dezvoltării unui asemenea test prin forţarea unei celule să ajungă într-o stare hemizigotă, caz în care mutantele alele pot fi detectate prin teste funcţionale.

Screening pentru sindromul hamartozei polipoide (polipoza juvenilă, JPS)

Afecţiune autosomal dominantă rară este asociată cu risc crescut de dezvoltare a neoplaziilor gastro-intestinale. Studiile au evidenţiat 2 loci diferiţi (18q21.1, 10q22-q23) cu linkage puternic în familiile JPS (16), genele mutante fiind MADH4/

TABELUL I

Teste genetice comercializate disponibile pentru screening-ul cancerului colo-rectal ereditar

MUTAŢII	ANALIZĂ GENETICĂ	METODĂ	SENSIBILITATE/ACURATEŢE
FAP	APC	SECVENŢIALIZARE LINKAGE	>90%
	APC	TRUNCAREA PROTEICĂ	99%
	APC	TRUNCAREA	70%-80%
	APC	PROTEICĂ+CSGE+SSCP+ SECVENŢIALIZARE	80%/90%
APC I1307K	APC	ASO	99%
	APC	SECVENŢIALIZARE	99%
HNPCC	hMSH2, hMLH1	SECVENŢIALIZARE	>90%
	hMSH2, hMLH1	CSGE SECVENŢIALIZARE	>90%
	hMSH2, hMLH1	DOVAM-S (SSCP)	95%-100%
	hMSH2, hMLH1	TRUNCAREA PROTEICĂ	50%-65%
	testare MSI tumorale	ELECTROFOREZA GELULUI POLIACRILAMIDE	N/A

CSGE, conformation strand gel electrophoresis; ASO, allele specific oligonucleotide; DOVAM-S, detection of virtually all mutations-SSCP

SMAD4/DPC4 (mothers against decapentaplegic homolog 4), BMPR1A (bone morphogenetic protein receptor, type 1A), respectiv SMAD4/MADH4. Teste comerciale pentru screening-ul JPS se efectuează în momentul actual doar la un singur laborator în USA (16).

Screening în sindromul Peutz-Jeghers

Sindromul Peutz-Jeghers se caracterizează prin dezvoltarea de polipi de tip hamartom la nivelul mucoasei gastro-intestinale şi macule melanocitare la nivelul mucoasei bucale şi buzelor. În 50% din cazuri ereditatea nu este prezentă. Gena mutantă implicată în apariţia acestui sindrom este STK11/LKB1 (serin threonin kinase 11) (17). Testele comerciale disponibile în momentul actual analizează mutaţiile genei STK11. Se recomandă screening periodic pentru sân, ovare, cervix, testicule, tract gastro-intestinal şi pancreas (18) (tab. I).

În ciuda dificultăţilor tehnice şi a costului ridicat, terapia genică va deveni veriga esenţială a tratamentului bolii canceroase.

DISCUŢII

Screening-ul pentru cancerul colo-rectal nu se practică cu regularitate în populaţia generală şi nici în cea cu risc de a dezvolta maladia, dovadă fiind faptul că majoritatea cancerelor colo-rectale sunt diagnosticate în urma apariţiei simptomatologiei. În practică, screening-ul este motivat de datele statistice care arată o creştere a riscului de cancerizare odată cu durata şi extensia bolii şi o scădere semnificativă a acestuia după colectomie totală. Intervalul de supraveghere este justificat de dificultatea identificării zonelor de displazie sau cancer la o singură examinare. În ceea ce priveşte costul, se apreciază că screening-ul în populaţia cu "risc de vârstă" necesită cel puţin 20.000 $ pe an de "viaţă salvată". Educaţia sanitară este cheia îmbunătăţirii complianţei la testele de screening şi necesită materiale explicative care să facă populaţia să înţeleagă importanţa factorilor de risc şi a diagnosticului precoce în această afecţiune.

CONCLUZII

Istoria naturală a cancerului colo-rectal sugerează că screening-ul poate fi eficient, deoarece majoritatea cancerelor dezvoltate din polipi adenomatoşi au o evoluţie suficient de lungă pentru a putea fi diagnosticaţi în stadiu precoce. Strategiile de screening vor trebui îndreptate spre detecţia cancerelor precoce pentru a reduce morbiditatea şi mortalitatea.

BIBLIOGRAFIE

1. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA. Colorectal cancer prevention: Screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 868–877.
2. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk : a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 132–141.
3. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992 ; 84 : 1572–1575.
4. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy : effect on incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol* 1999 ; 34 : 414-420.
5. Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer : CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin* 2003 ; 53 : 44–55.

6. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller LZ. Performance characteristics and comparison of two immunochemical and two guaiac fecal occult blood screening tests for colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci* 1997 ; 42 : 2064–2071.
7. Shia J, Klimstra DS, Nafa K, et al. Value of Immunohistochemical Detection of DNA Mismatch Repair Proteins in Predictive Germline Mutation in Hereditary Colorectal Neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2005 ; 29 : 96-104.
8. Osborn NK, Ahlquist DA. Stool screening for colorectal cancer : Molecular approaches, *Gastroenterol* 2005 ; 128 (1) : 192-206.
9. Peters U, Chaterjee N, Yeager M et al. Association of genetic variants in the calcium-sensing receptor with risk of colorectal adenoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 ; 13 : 2181-2186.
10. Ransohoff DF. Developing molecular biomarkers for cancer. *Science* 2003 ; 299 : 1679–1680.
11. Khandker RK, Dulski JD, Kilpatrick JB, Ellis RP, Mitchell JB, Baine Ransohoff DF. Challenges and opportunities in evaluating diagnostic tests. *J Clin Epidemiol* 2002 ; 55 : 1178–1182.
12. MacDonald F, Morton DG, Rindl PM et al. Predictive diagnosis of familial adenomatous polyposis with linked DNA markers : population based study. *BMJ* 1992 ; 4 : 869–872.
13. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazi due to a hypermut-able tract in APC. *Nat Genet* 1997 ; 113 : 1146–1158.
14. Wang Q, Lasset C, Desseigne F et al. Prevalence of germline mutations of hMLH1, hMSH2, hPMS1, hPMS2, and hMSH6 genes in 75 French kindreds with nonpolyposis colorectal cancer. *Hum Genet* 1999 ; 105 : 79–85.
15. Jagadeesh D, Syngal S. Genetic testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2003 ; 19 : 53–57.
16. Roth S, Sistonen P, Salovaara R. SMAD genes in juvenile polyposis. *Genes Chromosom Cancer* 1999 ; 26 : 54–61.
17. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterol* 2000 ; 119 : 1447–1453.
18. Giardiello FM, Brensinger JD. AGA Technical Review on Hereditary Colorectal Cancer and Genetic Testing. *Am Gastroeterol Ass* 2001 ; 116 : 201-207.

NOUTĂŢI

DERIVAŢI INDOLIZIN-1-SULFONAŢI – INHIBITORI AI 15-LIPOXIGENAZEI DIN SEMINŢELE DE SOIA

Un studiu recent publicat în "Bioorganic & Medicinal Chemistry" a urmărit evaluarea capacităţii antioxidante a unor derivaţi indolizinici de sinteză. Prin ciclizarea ciclopropenonelor cu piridine, urmată de captarea 1-indolizinolului intermediar cu ajutorul clorurii de sulfonil s-au obţinut derivaţi indolizin-1-sulfonaţi. S-au efectuat studii privind proprietatea acestor derivaţi de a inhiba 15-lipoxigenaza. Derivaţii indolizin-1-sulfonaţi (IC_{50} = 15-42 μM) s-au dovedit a fi mai activi decât cvercetolul (IC_{50} = 51 μM). Derivaţii indolizin-1-sulfonaţi sunt inhibitori non-antioxidanţi ai 15-lipoxigenazei ; activitatea inhibitorie este datorată formării unor agregate care încorporează sau adsorb enzima. Ca urmare, aceşti derivaţi prezintă interes pentru terapeutică ca posibili agenţi antiaterosclerotici şi pro-trombotici. De reţinut că 15-lipoxigenaza este implicată în oxidarea beta-lipoproteinelor (LDL = Low Density Lipoproteins), proces important în apariţia aterosclerozei. În plus, acidul 15-hidroperoxieicosatetraenoic diminuă sinteza de prostacicline şi, ca urmare, inhibitorii 15-lipoxigenazei pot avea un efect pro-trombotic (Teklu S, Gundersen L-L, Larsen T, Malterud KE, Rise F. Indolizine 1-sulfonates as potent inhibitors of 15-lipoxygenase from soybeans. *Bioorganic & Medicinal Chem* 2005 ; 13 : 3127-3139).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE ACTUALITĂŢI

CONCEPŢII MORFO-FUNCŢIONALE MODERNE ÎN DISTRIBUŢIA ARTERIALĂ CEFALICĂ

M.D. Scutariu, Corina Ciupilan
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Anatomie şi Fiziologie

MODERN MORPHO-FUNCTIONAL CONCEPTS IN CEPHALIC ARTERIAL DISTRIBUTION (Abstract) : The present paper provides a general morphofunctional study of the oro-maxillar-facial cephalic arterial area that shows some particular hemodynamic characteristics. The internal maxillary artery supplies a very large territory, with numerous and wide anastomoses. In order to understand the hemodynamic characteristics of this artery, we analyzed some older theories, such as : Ludwig von Bertalanffy's General Systems Theory, Walter Zimmermann's Telome Theory, and some general rheological priciples also. **Key words** : VASCULARIZATION, HEAD, MORPHOLOGY

Studiul arterei maxilare interne, principala sursă de irigaţie sanguină dintr-un întins şi diversificat teritoriu oro-maxilo-facial, suscită un interes aparte pentru elucidarea unor aspecte morfo-funcţionale specifice acestui vas.

Această arteră realizează un aport crescut de sânge mai ales în timpul masticaţiei, deglutiţiei şi fonaţiei, ea luând naştere aproape perpendicular, ca ram terminal al arterei carotide externe. Se crează o presiune arterială optimă şi eficientă în artera maxilară internă, ca şi în multitudinea colateralelor sale, ramificate telomic, care aproape în totalitate sunt desprinse tot perpendicular din ea (1).

Morfo-funcţional, artera maxilară internă prezintă, pe tot parcursul ondulat al ei, o structură vasculară de rezistenţă specifică. Ca urmare a emergenţei perpendiculare a ramurilor ei colaterale, dar în plus şi datorită bogatei reţele anastomotice termino-terminale ale acestor colaterale, presiunea laterală în pereţii acestei artere este crescută, determinând optimizarea circulaţiei transmurale în vastul ei teritoriu de distribuţie.

În lucrarea de faţă am urmărit identificarea unor caracteristici vasculare, ce realizează o eficientă irigaţie sanguină în teritoriul oro-maxilo-facial. În acest scop, am urmărit cercetarea modalităţilor specifice de distribuţie arterială, şi analiza morfofuncţională modernă prin prisma unor autori care au aprofundat şi aplicat şi în acest caz acele teorii biologice moderne specifice îndeosebi vaselor sanguine (2,3).

În ceea ce priveşte identificarea unor caracteristici vasculare, am urmărit aspectele morfologice specifice acestei artere, în urma disecţiilor foarte laborioase a regiunilor infratemporală (zigomatică) şi pterigomaxilară (pterigopalatină).

Pentru a putea explica eficienţa irigaţiei sanguine, ne-am propus să analizăm mecanismele complexe de irigaţie din vastul teritoriu de distribuţie al arterei în studiu, prin prisma teoriei generale a sistemelor ale lui Ludwig von Berthalanffy, a teoriei telomice a lui Walter Zimmermann şi a unor principii hemodinamice rheologice. Interpretări ale acestor teorii şi principii au fost făcute şi de unii autori moderni, cum ar fi, în Institutul nostru de Anatomie, de Prof. Dr. M. Chiriac.

Ne-am propus în această primă lucrare să comentăm teoriile şi principiile care stau la baza interpretărilor morfo-funcţionale din acest important teritoriu arterial cefalic, urmând ca într-un alt articol să particularizăm aceste teorii şi principii la artera maxilară internă.

Dar trebuie să recunoaştem că miracolul tuturor fenomenelor vieţii, de la creere până la cele mai diversificate forme existenţiale, culminând cu fiinţa umană, are o incontestabilă şi definitorie componentă divină, incognoscibilă încă, ce ne va fascina încă mult timp de-acum înainte.

TEORIA GENERALĂ A SISTEMELOR

În biologie cel mai simplu mod de sistematizare şi clasificare a elementelor componente ale unui organism este descrierea morfologică, urmată de cea funcţională.

Analiza relaţiilor şi interacţiunilor existente între diferitele ramuri colaterale şi terminale ale arterei maxilar interne am repartizat-o apelând la teoria generală a sistemelor, îndeosebi la principiul conform căruia funcţia unei părţi sau a subsistemului se determină pe baza conceptului "înglobării", adică rezultă din caracteristicile şi cerinţele întregului, care este mult mai cuprinzător. De fapt în analiza sistemică, cercetătorul are în atenţie nu atât integritatea structurii, ci mai ales însuşirile şi relaţiile morfofuncţionale ale subansamblelor sale. Această teorie are o însemnătate mare în biologia contemporană, când esenţa fenomenelor biologice este interpretată şi prin prisma intuiţiei, în descifrarea complexelor mecanisme de organizare.

Primul autor al unei ample teorii generale a sistemelor a fost Ludwig von Berthalanffy, care a descoperit toate legile care explică organizarea componentelor cu rol în dezvoltarea şi funcţionarea sistemelor diferitelor clase "interpretând sistemele ca nişte componente complexe aflate în interacţiune".

În general se consideră că noţiunea de întreg are un caracter abstract, "însă sistemul capătă un caracter concret, în sens analitic al subansamblelor componente".

Teoria generală a sistemelor, cu toate că are un caracter cuprinzător, este totuşi insuficientă în ceea ce priveşte înţelegerea completă a fenomenelor vitale, această teorie nedemonstrând suficient caracterul procesual al structurilor, direcţia şi echifinalitatea lor. Pentru aceasta este necesară introducerea conceptului de organizare.

Organizarea în sens filozofic ar reprezenta totalitatea sistemică în care însuşirile elementelor componente se manifestă în funcţie de conservarea şi dezvoltarea acestei totalităţi. În sens biologic, prin organizare înţelegem tendinţa de menţinere a întregului sistematic, dar şi evoluţia acestuia. Deci, se remarcă caracterul procesual al sistemului, organizarea dându-i întregului caracteristici superioare sumei subsistemelor componente.

Structura, în sens filozofic, reprezintă starea invariantă a sistemului, iar în sens biologic traduce aspectul invariant al unui sistem, mai ales din punct de vedere morfologic.

În concluzie, pentru un studiu morfofuncţional mai aprofundat se impune ca o necesitate, luarea în considerare şi a acestei teorii generale a sistemelor, care prin relevarea diferitelor aspecte ale componentelor în interrelaţiile existente dintr-un întreg, dă posibilitatea interpretărilor în dinamica fenomenelor şi a noilor relaţii dintre întreg şi părţile lui structurale.

TEORIA TELOMICĂ

În timpul evoluţiei plantelor terestre, în procesul de creştere, dezvoltare şi combinaţie a teloamelor, există mecanisme elementare constante, ca o inovaţie cu multiple variaţii adaptative. Walther Zimmermann descrie cinci astfel de mecanisme necesare, în diferenţierea a două ramuri prin diviziune dicotomică, şi anume:

- vârful vegetativ induce celulele să se înmulţească prin mitoză normală dicentrică, adică din fiecare celulă mamă să se formeze numai două celule fiice (deci mitozele multipolare sunt excluse din acest proces);
- dar, axa mare a fusului mitotic va trebui să urmeze o înclinaţie (rotaţie) în unghi drept, ascuţit sau obtuz, faţă de axa mitotică a celulei mame;
- însă, cele două celule fiice trebuie să nu sufere procesul de coalescenţă prin feţele lor laterale, ci să se îndepărteze una de alta pentru a alcătui la rândul lor alte două vârfuri de creştere laterale divergente;
- această diviziune telomică nu se face în mod haotic, ci este integrată, dirijată şi orientată prin acţiunea unor fitohormoni, care duce la constituirea şi dezvoltarea ulterioară a noilor teloame;
- hormonii de creştere produc accelerarea diviziunii celulare de la nivelul vârfului vegetativ, ceea ce are ca rezultat diviziunea dicotomică la acest nivel.

Teoria telomică, larg acceptată de botanişti, prezintă importanţă practică din mai multe motive şi anume:

- explică succesiunea mezom-telom, ce reprezintă o varietate nu numai în interpretarea evoluţiei multiplelor grupe terestre, dar şi al fanerogamelor, care în ontogeneză, repetă această succesiune în timpul încolţirii seminţelor şi imită evoluţia treptată, din ce în ce mai complicată, a teloamelor în ontogeneza lor;
- analiza fosilelor şi a plantelor actuale mature, inclusiv a procesului lor embriogenetic, a arătat că aceste mecanisme elementare au fost utilizate de plante ca atare sau combinate;
- prin aceste mecanisme elementare dicotomice de evoluţie, planta îşi poate exploata optim spaţiul vital aerian sau subteran.

Această analiză succintă a rolului teloamelor în evoluţia plantelor, ne face să remarcăm aspecte asemănătoare şi la animale, ceea ce ne determină să interpretăm şi fenomenele de convergenţă funcţională cum ar fi: - cele din structurile canaliculare ale unor viscere, sau ale unor glande exocrine, sau cel mai pregnant cele din cadrul aparatului cardiovascular, cel mai elocvent fiind în sistemul arterial (4,5).

Dar, pe ce bază teoretică se pot omologa sistemele celulare canaliculare ale organismelor animale, cu cele telomice vegetale ?

Mecanismele elementare dicotomice sunt fundamentale pentru plante, în înţelegerea dezvoltării atât a părţilor lor componente, cât şi a întregului lor.

La animale extrapolarea teoriei telomice are o importantă motivaţie morfo-funcţională. Spre exemplu sistemul arterial, cu bogata ramificaţie canaliculară a componentelor vasculare, realizează în principal nutriţia tuturor structurilor tisulare şi viscerale. Se poate spune că animalele "au împrumutat" de la plante distribuţia canaliculară, ca mod de răspândire dicotomică uniplanetară sau pluriplanetară, care în cazul sistemului arterial realizează transportul sângelui la distanţe mari de ventricolul stâng, dar menţinând o presiune optimă, suficientă şi eficientă.

PRINCIPII RHEOLOGICE

Sistemul vascular poate fi comparat clasic cu un arbore din al cărui trunchi, reprezentat de aortă, se desprind ramuri, din ce în ce mai mici şi mai numeroase, ce constituie arterele, arteriolele, metaarteriolele, culminând cu capilarele. Dar realizarea circuitului sanguin "închis", continuu, al întregului sistem vascular se face urmând permanent, unidirecţional, trei compartimente şi anume: - arterial, mai mare, - ateriolar, metaarteriolar, capilar şi venular, de calibru mic, şi - al venulelor, de asemenea de calibru mare.

Presiunile sanguine în compartimente sunt: - fie ridicate, din fiecare ventricul, - fie scăzute spre fiecare atriu.

Într-un trunchi arterial, presiunea sanguină este determinată atât de factori de presiune (cardiaci, vasculari, sanguini), cât şi de factori de conservare (elasticitatea vasculară), urmând anumite principii hemodinamice, specifice vaselor sanguine.

Nutriţia pereţilor acestor vase depinde nu numai de saturarea sângelui în O_2, sau de nevoile sale în O_2, ci şi de integritatea ramificaţiilor arteriale, de presiunea de perfuzie eficientă, sau de rezistenţa arteriolară. Dereglări ale unuia sau a mai multor factori de mai sus, pot duce la apariţia ischemiei.

Irigarea suficientă şi eficientă a unui organ sau ţesut, depinde de doi factori variabili şi anume:

- patul vascular - a întregului teritoriu arterial de distribuţie, inclusiv a reţelei lui anastomotice;
- debitul sanguin - volumul de sânge care trece printr-un vas pe unitatea de timp, determinat de presiunea arterială; el este condiţionat atât de lungimea şi calibrul vascular, sau de rezistenţa periferică şi vâscozitatea sanguină, cât şi de viteza liniară de scurgere şi de suprafaţa de secţiune a vasului respectiv. Dacă în aortă acest debit sanguin are aceeaşi valoare cu cel al ventriculului stâng, din care scădem debitul coronarian, în ramificaţiile arteriale periferice cunoaşterea debitului fiecărui organ permite a deduce şi care este interdependenţa dintre adaptările circulatorii locale şi nevoile metabolice (6,7,8).

Sângele în artere, deci şi în cazul arterei maxilare interne, exercită asupra pereţilor vasculari o presiune transmurală (Ptm), care reprezintă presiunea de distensie, radială, egală cu diferenţa dintre presiunile radială intravasculară şi cea tisulară extravasculară. Dar acestor forţe de distensie li se opun forţe de constricţie ale fibrelor elastice şi de colagen (elastomeri), din pereţii vasculari. Însă, în artere, se manifestă şi o tensiune de suprafaţă opusă celei intravasculare, numită tensiune circulară (Tc).

Rezultă că tensiunea arterială (nu presiunea arterială) reprezintă Ptm x r (r fiind raza vasului) şi cu cât raza unui vas este mai mică cu atât tensiunea circulară (Tc) este mai mare pentru a se realiza o echilibrare a presiunii transmurale. Astfel o arteră cu diametru mic va suporta mai bine scurgerea fluidelor cu presiune crescută decât o arteră cu lumenul mare.

Arterele având pereţii cu fibre elastice şi musculare netede, au un echilibru hemodinamic între presiunile circulară şi transmurală; fibrele elastice din pereţii acestor artere, se opun tendinţei de micşorare a razei până la ocluzie, tendinţă determinată de fibrele musculare. Astfel, subsistemele colateral şi al reţelei anastomotice ale maxilarei interne, prin această structură parietală, pot menţine un calibru vascular relativ constant pentru a se asigura un debit sanguin optim nutriţional.

Unde arterele prezintă porţiuni ondulate, Tc este mai mare în concavitate (datorită numărului însemnat de fibre elastice parietale), şi mai mică în convexitate (prin prezenţa mai săracă a fibrelor elastice, peretele fiind mai subţire cu aceste fibre rarefiate). De aceea anevrismele arteriale, inclusiv în senescenţă, sau simplele dilataţii, au loc la nivelul convexităţilor, excepţional la nivelul concavităţilor acestor ondulaţii.

Fibrele elastice ale pereţilor arteriali în timpul sistolei înmagazinează energia, permiţând destinderea şi apoi revenirea (restituirea inertanţei), reglând astfel debitul arterial. Această proprietate este numită elasticitatea de memorie.

Curgerea sângelui prin artere nu respectă legea scurgerii a lui Poisseuille, sângele fiind un fel de lichid vâscos anormal (ca o suspensie şi soluţie cristaloidală şi macromoleculară), a cărei suspensie are o plasticitate cu un coeficient "U". Astfel sângele ar avea doi parametri rheologici : - "Po" = prag de opoziţie şi - "U" = vâscozitate plastică, fiind un lichid mai vâscos decât apa de 4,5 ori.

Dacă în locul sângelui ar fi ser fiziologic, iar debitul cardiac, calibrul vascular etc., ar rămâne neschimbate, presiunea în aortă ar fi de 4,5 ori inferioară valorii normale.

Practic, menţinerea vâscozităţii sângelui în actul operator, sau postoperator, are mare importanţă, deoarece perfuziile bogate în soluţii cristaloide duc la diminuarea vâscozităţii şi la modificarea factorilor hemodinamici şi rheologici.

Viteza de scurgere a sângelui, un alt parametru rheologic important, este în funcţie de presiunea de perfuzie şi suprafaţa de secţiune arterială. Dacă nu se schimbă calibrul vascular, debitul local este direct proporţional cu presiunea sanguină.

Însă, sângele este un lichid heterogen, cu viteză variabilă în toate punctele la nivelul unei secţiuni drepte printr-un vas (mai ales dacă vasul este de calibru mic) ; de aceea partea centrală a jetului (- cu elementele figurate -) înaintează cu o viteză crescută, faţă de periferie (- cu plasma sanguină -) unde înaintarea este frânată datorită forţelor de frecare cu pereţii vasculari.

Viteza de scurgere a sângelui descreşte cu cât pătrunde în subsistemul arterial, până la metaarteriole, datorită creşterii deosebite a suprafeţei de secţiune a vaselor. Această descreştere se datoreşte şi faptului că sângele, până ajunge la ţesuturi şi organe, întâmpină o rezistenţă numită rezistenţa periferică, dependentă de doi factori, ce se combină, şi anume : - factorul vascular (lungimea şi diametrul vaselor arteriale) şi - factorul sanguin (vâscozitatea sângelui). Se realizează astfel rezistenţe în serie, care însumate dau rezistenţa periferică totală, ce reprezintă forţa opusă debitului total al întregului pat vascular.

Aceste elemente hidrodinamice şi rheologice explică eficientizarea ramurilor colaterale (cu calibru din ce în ce mai mic), a unghiurilor de bifurcaţie sau de ramificaţie (cu valoare limitată), sau a curburilor succesive şi alternative. Odată cu îmbătrânirea, structurile descrise suferă modificări deosebite, ceea ce duce şi la schimbarea parametrilor rheologici ; în acest mod, elasticitatea şi extensibilitatea arterelor scad progresiv, iar presiunea arterială sistolică creşte (pentru acelaşi debit sistolic şi volum periferic), ceea ce duce la creşterea proporţională a travaliului cardiac. Ca o compensare a acestei situaţii create, mai întâi se dilată gradual vasele mari, după care se instalează hipertrofie ventriculară stângă.

BIBLIOGRAFIE

1. Abel elMalek S. The part played by the tongue in mastication and deglutition. *J Anat* 1955, 89 Suppl, 250-257.
2. Boyer CC, Neptum CM. Patterns of blood supply to teeth and adjacent tissue. *J Dental Res* 1962 ; 41 : 159-166.
3. Brookes M. *The Blood Supply of Bone*. London : Butterworth, 1971.
4. Fochi SD. *Interpretarea sistemică, telomică şi rheologică a arterei maxilare*. U.M.F. Iaşi, 1992.
5. Boyer CC, Wiliams TW, Stevens FH. Blood supply of the temporomandibular joint. *J Dental Res* 1964 ; 43 : 224-231.
6. Blackwood HTT. Vascularization of the condition cartilage of the human mandible. *J Anat* 1965 ; 99 : 551-555.
7. Wilson S, Fuller P. The inferior alveolar and mylohyoid vessels and nerves. *J Am Dental Assoc* 1984 ; 108 : 350-362.
8. Zimmermann W. *Die Phylogenie der Platzen*. Stuttgart : Fischer Verlag, 1959.

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **ACTUALITĂŢI**

THE MORPHOLOGIC CHANGES INDUCED BY HORMONE AND RADIATION THERAPY ON PROSTATE CARCINOMA

Silvia Lăcrămioara Roznovanu[1], Doiniţa Rădulescu[2], C. Novac[3], Simona Stolnicu[4]
"Dr. C.I. Parhon" Hospital Iaşi
1 Laboratory of Pathology
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
2 Department of Morphology
3 Department of Urology
Tg. Mureş University of Medicine and Pharmacy
School of Medicine
4 Morphology Department

THE MORPHOLOGIC CHANGES INDUCED BY HORMONE AND RADIATION THERAPY ON PROSTATE CARCINOMA (Abstract) : The morphologic changes induced by hormone and radiation therapy were evaluated in prostate biopsy and prostatectomy specimens from patients with residual prostate carcinoma. The two therapeutic methods induce changes both in the nonmalignant and malignant residual prostatic tissue. Following hormone therapy, the nonmalignant prostatic tissue showed atrophy of prostatic acini associated with fibrosis, basal cell hyperplasia, degenerative changes of the secretory epithelial cells, and a marked decrease of high-grade intraepithelial neoplasia (HGPIN). In the fragments of residual carcinoma, squamous cell metaplasia, necrosis, and necrobiosis in the foci, vacuolization of the cell cytoplasm, smaller, rare nucleoli, intraluminal crystalloids, higher Gleason score associated with a lower capsular penetration, areas of necrosis and mitoses were found. Following radiation therapy, the nontumoral prostatic tissue showed an increased number of atrophic acini, squamous cell metaplasia, and presence of atypical glands. The morphologic changes induced by radiation therapy in the residual prostatic carcinoma were characterized by an abnormal architectural structure of the glands and presence of cell atypias correlated with the biochemical lowering of serum PSA. **Key words** : PROSTATE, CARCINOMA, HORMONE THERAPY, RADIATION THERAPY

MORPHOLOGY OF HORMONE THERAPY EFFECT IN PROSTATE CARCINOMA

The studies on the morphologic changes induced by endocrine therapy were carried out on prostatectomy specimens from patients diagnosed with clinically localized prostate carcinoma.

Bilateral orchiectomy and high doses of estrogens are the only available forms of hormone therapy for prostate carcinoma (1,2,3). The changes induced by androgen blockade are frequently reported in the literature, these studies emphasizing the major changes in both nonmalignant and cancerous prostatic tissue (4,5,6,7,8,9).

Vaillancourt et al. (10), in a study on 100 prostatectomy specimens, corroborated the data in the literature on the histologic changes induced by endocrine therapy. Actually, this was the first study comparing tissue specimens from patients receiving hormone therapy with specimens from patients submitted to surgery alone.

Numerous studies reported morphologic changes both in the nonmalignant and cancerous prostatic tissue occurring 24 hours after the initiation of therapy, their intensity being related to the duration of therapy and initial dose (4,5,7,9).

In the nonmalignant prostatic tissue the following hormone-therapy-induced morphologic changes were found:

- Atrophy of prostatic acini associated with lesions of stromal fibrosis
- Basal cell hyperplasia
- Degenerative changes of epithelial cells
- Marked decrease of high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN).

The atrophy of prostatic acini is associated with abundant fibrous stroma and sometimes with the occurrence of isolated cells showing degenerative changes. The presence of basal cell hyperplasia contrasts with the marked atrophy of prostatic acini. A possible explanation could be the relative lack of androgen receptors (AR) in basal cells compared with epithelial and mesenchymal cells. It is believed that the basal cells proliferate to compensate for the reduction in other cell types, basal cell hyperplasia not being a response to hormone therapy. The epithelial cells undergo degenerative changes consisting in nuclear pycnosis and cytoplasmic vacuolizations. As to HGPIN, a markedly reduced occurrence from 67 to 6% was reported after 3 months of endocrine therapy (11). Other authors also reported significant nuclear changes in HGPIN (4,6).

In the tumoral tissue, following endocrine therapy the following morphologic changes were most frequently found:

- Squamous metaplasia
- Necrosis and necrobiosis in the foci
- Smaller nucleoli
- Cell cytoplasm vacuolization
- Rare intraluminal crystalloids
- Higher Gleason grade.

Squamous cell metaplasia can be extended, but it is not pathognomonic for the prostate carcinoma treated by endocrine therapy as it was also described in chronic prostatitis, prostatic lithiasis and infarct (9). Initially, the lesions of squamous cell metaplasia occur in the peripheral area of the prostate, but later on extend to the transition area of the prostate. They may involve the entire glandular lumen, sometimes with the occurrence of parakeratosis perles. Squamous cell metaplasia may be accompanied by cell necrosis and degeneration resulting in the formation of intraluminal spaces with eosinophilic content. Most commonly, squamous cell metaplasia develops in the vicinity of necrosis and necrobiosis foci.

Another change is the significant decrease in malignancy grade, expressed by the presence of smaller nucleoli. The average nucleolar diameter is significantly lower in the hormonally treated patients than in those treated by surgery alone, indicative of a lower cellular activity (4,6,7,8,9). In 20% of the tumors submitted to hormone therapy, the mean nucleolar diameter was less than 1 μm. This observation is very important for the pathologist, as the presence of prominent nucleoli is an important criterion to support the diagnosis of malignancy in prostate carcinoma (4).

The absence of basal cell hyperplasia associated with the presence of isolated vacuolated cells may indicate small foci of residual carcinoma. The intracytoplasmic vacuoles coalesce to form large, ballooned cells, of pseudohistiocytic appearance. These isolated vacuolated cells are a criterion to support the likely presence of a tumoral focus. Stromal vacuolization is a much less common finding.

The presence of intraluminal crystalloids is a useful criterion to support low-grade prostate carcinoma. Ro et al. (12) reported the presence of crystalloids in only 4.4% of the hormonally treated tumors, while in the surgically treated group these were present in 47% of the cases.

As to the Gleason grade, most tumors exposed to hormone therapy are of higher-grade malignancy than the tumors treated by surgery alone (4,5,7,8). Given the morphologic changes induced by hormone therapy, the reliability of grading these tumors is questionable. The higher Gleason score is due to the presence of residual tumors, of tumor cells isolated or arranged in cords. The occurrence of the undifferentiated tumoral areas has two possible explanations:

- Destruction of the tumor bulk is associated with the presence of isolated tumor cells
- Most of the lower Gleason grade tumor has disappeared, leaving only the aggressive component.

From the above data it comes out that preoperative combination endocrine therapy induces characteristic changes both in the nonmalignant and cancerous prostatic tissue, changes the pathologist must be aware of.

MORPHOLOGY OF RADIATION THERAPY EFFECT IN PROSTATIC POST-RADIATION THERAPY BIOPSY SPECIMENS

Radiation therapy is a standard option in the treatment of prostate carcinoma, delivered either externally as implantation of radiation seeds into the prostate or combined. Post-radiation therapy biopsy specimens were obtained from all abnormal areas seen at ultrasonography.

The morphologic study of post-radiation therapy biopsy specimens is useful in assessing the effect of radiation therapy on the course of prostate carcinoma.

Sewell et al (13) reported that 87% of the patients have positive biopsies after radiation therapy. The figure decreases as the tumor undergoes regression, so that a correct assessment of radiation therapy effect should be done at 12-18-month intervals after treatment completion.

Numerous studies reported a high percentage of patients with prostate carcinoma and the presence in their post-radiation therapy biopsies of recurrences, metastases or biochemical failure (14,15,16,17). Recent studies reveal that not all patients with residual prostate carcinoma following radiation therapy develop biochemical failure, suggesting that these tumors have become biologically inert in 73% of the cases (15,18,19).

Most post-radiation therapy biopsy specimens have a small amount of tumor glands, or only isolated cells with nuclear atypias compared with their pre-radiation therapy counterparts.

The cytologic criteria of radiation-induced malignancy rely on the nuclear and cytoplasmic changes (18,20).

Crook et al (15) suggested a scoring system of radiation effect, system that is a modification of the scoring system of Dhom and Degro by Bocking and Auffermann (21). The degree of nuclear and cytoplasmic changes is graded 0-3. By adding the grades for the two types of changes, a final radiation effect score that ranges from 0 to 6 is obtained.

- Scores 0-2 indicate no or minimal radiation therapy effect
- Scores 3-4 indicate moderate radiation therapy effect
- Scores 5-6 indicate marked radiation therapy effect.

There are two distinct morphologic post radiation therapy patterns. One is represented by a heterogenous tumoral focus, with significant differences between the minimal and marked radiation therapy effect score, and the second one by a homogenous focus, when the marked radiation therapy effect score is the same as the minimal effect score.

Histologic criteria of the grading system

- Grade I radiation therapy effect
- *nuclear changes*
- variations in size
- irregular shapes
- hyperchromatism and slight chromatin smudging
- presence of nucleoli
- normal nuclear/cytoplasmic ratios
- *cytoplasmic changes*
- slight vacuolations and foaminess
- *tumoral forus architecture* – almost identical to the pre-radiation therapy apperarance
- Grade II radiation therapy effect
- *nuclear changes :*
- increased nuclear variability, with slight to marked increase in nuclear size
- presence of bizarre nuclear forms, sometimes multinuclear or multilobated
- hyperchromatic nuclei with granular chromatin
- nuclear vacuolation
- small nuclei, hardly visible
- occasionally, large, eosinophilic nucleoli
- *cytoplasmic changes :*
- highly eosinophilic and granular cytoplasm
- cellenlargement with variation of nuclear/cytoplasmic ratios
- *architecture :*
- one or several clusters of small irregular glands composed of 1-3 cells
- Grade III radiation therapy effect
- *nuclear changes :*
- variations in nuclear size and shape
- small, pyknotic, condensed nuclei
- unapparent nucleoli
- uniform and condensed nuclear chromatin
- among the pyknotic nuclei are large vacuolated nuclei, sometimes with large nucleoli
- *cytoplasmic changes :*
- most cells have slightly granular cytoplasm
- most cells have fragmented pyknotic nuclei and markedly eosinophilic cytoplasm
- in some cells no visible nucleoli and persistence of cytoplasm
- *architecture :*
- small portions of glands and single tumor cells within the stroma

The identification of isolated tumor cells requires PAS or keratin AE1/3 stains, and immunohistochemical stains with antibodies to keratin 34ßE 12 are used to distinquish malignant glands from benign ones.

In the nonmalignant prostatic tissue an increase in the number of atrophied acini, areas of metaplasia, and the presence of glands with cytologic atypias are seen. Pathologists must be aware of all these morphologic changes as otherwise they can be misinterpreted them as signs of malignancy.

Architecture makes the distinction of residual carcinoma from radiation-induced changes in the nonmalignant prostatic tissue. The benign glands preserve their normal lobular shape, are well-defined and separated by stroma. Post-radiation therapy changes occur in the stroma, taking the form of hyalinization foci, sclerosis, and degenerative changes of the smooth muscle cells, with no atypical cells in the stroma.

Crook et al. (15) believe that radiation therapy effect score in prostate carcinoma is useful and reliable for the distinction of the patients with recurrences from those without. In the patients most likely to develop recurrences, the postradiation therapy prostatic biopsy shows minimal or no morphologic changes of the initial lesion appearance.

It also needs to be mentioned that after radiation therapy there can be significant differences resulting in heterogeneity of the radiation therapy effect.

Goldsteirn et al (1) reported that 54% of their cases presented residual carcinomas with various grades of nuclear and cytoplasmic postradiation therapy changes. Crook et al (15) demonstrated that the heterogeneity of radiation therapy effect score is associated with failure in 41% of the cases compared with 18% in those with a homogenous score. It seems that the heterogeneity in the radiation therapy effect in some postradiation therapy biopsy actually reflects the dose-response relationship of radiation therapy. It is possible that some areas of carcinoma to receive an insufficient dose of radiation, thus becoming biologically "inactive" (22,23). Despite the high, homogenous dose of radiation, some tumor areas require even higher doses possibly related to the degree of hypoxia of their microenvironment or their radiation resistance (22,24). Some studies found a relationship between tumor stage and the efficacy of radiation therapy. It needs to be underlined that the inactivation depends on the ability to deliver adequately high doses of radiation to all carcinoma areas.

Radiation resistance or inadequate irradiation could account for the presence of a residual carcinoma in the post-radiation therapy biopsy specimens. Another theory suggests a newly developed neoplasm not present at the time of radiation therapy. This is supported by the presence of HGPIN foci in extended areas of post-radiation therapy biopsy specimens.

With the increasing doses of radiation therapy, the identification of carcinoma raises diagnostic problems requiring immunohistochemical staining with antibodies to PSA and high molecular weight cytokeratin 34ßE12 when carcinoma is not apparent (15,25).

An association between the pre-radiation therapy Gleason score and radiation therapy effect score (highest and least amount) in residual tumor focus could not be demonstrated. Most authors believe that Gleason score should not be applied to residual carcinoma on post-radiation therapy biopsy specimens with moderate or marked radiation therapy effects (15,16). Studies that reported changes of Gleason score following radiation therapy may have incorrectly interpreted marked radiation therapy effect in carcinoma cells as higher Gleason scores.

The pathologist should be aware of the morphologic changes induced by hormone and radiation therapy on prostate carcinoma as their incorrect interpretation may lead to diagnostic and prognostic errors.

REFERENCES

1. Faure N, Labrie F, Lemay A et al. Inhibition of serum androgen levels by chronic intranasal and subcutaneous administration of a potent luteinizing hormone-releasing hormone (GNRH) agonist in adult men. *Fertil Steril* 1982 ; 37 : 416-424.
2. Labrie F, Belanger A, Cusan L et al. Antifertility effects of LHRH agonists in the male. *J Androl* 1980 ; 1 : 209-228.
3. The Leuprolide Study Group. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostatic cancer. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 1281-1286.
4. Armas OA, Aprikian AG, Melamed J et al. Clinical and pathobiological effects of neoadjuvant total androgen ablation therapy on clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 979-991.
5. Hellstrom M, Haggman M, Brandstedt S et al. Histopathological changes in androgen-deprived localized prostatic cancer – a study in total prostatectomy specimens. *Eur Urol* 1993 ; 24 : 461-465.
6. Montironi R, Magi-Galuzzi C, Muzzonigro G, Prete E, Polito M, Fabris G. Effects of combination endocrine treatment on normal prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 1994 ; 47 : 906-913.

7. Murphy WM, Soloway MS, Barrow GH. Pathologic changes associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer* 1991 ; 68 : 821-828.
8. Smith DM, Murphy WM. Histologic changes in prostatic carcinomas treated with leuprolide (luteinizing hormononeoreleasing hormone effect) : distinction from poor tumor differentation. *Cancer* 1994 ; 73 : 1472-1477.
9. Tetu B, Srigley JR, Boivin JC et al. Effect of combination endocrine therapy (LHRH agonist and flutamide) on normal prostate and prostatic adenocarcinoma : a histopathologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 1991 ; 15 : 111-115.
10. Vaillancourt L, Tetu B, Fradet Y et al. Effect of neoadjuvant endocrine therapy on normal prostate and prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 (1) : 86-93.
11. Basham KL, Austenfeld MS, Garcia FU. Quantitative effects of anti-androgen drugs on high grade prostatic intraepithelial neoplasia in radical prostatectomy specimens (Abstract 309). *Lab Invest* 1993 ; 68, 55A.
12. Ro JY, Grignon DJ, Troncoso P, Ayala AG. Intraluminal crystalloids in whole/organ sections of prostate. *Prostate* 1988 ; 13 : 233-239.
13. Sewell RA, Braren V, Wilson SK et al. Extended biopsy follow-up after full course radiation for respectable prostatic carcinoma. *J Urol* 1975 ; 113 : 371-373.
14. Bostwick DG, Egbert BM, Fajardo LF. Radiation injury of the normal and neoplastic prostate. *Am J Surg Pathol* 1982 ; 2 : 541-551.
15. Crook JM, Bahadur YA, Robertson SJ et al. Evaluation of radiation effect, tumor differentiation, and prostate specific antigen staining in sequential prostate biopsies after external beam radiotherapy for patiens with prostate carcinoma. *Cancer* 1997 ; 79 : 81-89.
16. Grignon DJ, Sakr WA. Histologic effects of radiation therapy and total androgen blockade on prostate cancer. *Cancer* 1995 ; 75 : 1837-1841.
17. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari MK. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate, III : radiation treated patients. *J Urol* 1989 ; 141 : 1084-1087.
18. Prestidge BR, Hoak DC, Grimm PD et al. Posttreatment biopsy results following interstitial branchytherapy for early stage prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 37 : 31-39.
19. Zietman AL, Shipley WU, Willett CG. Residual disease after radical surgery or radiation therapy for prostate cancer : clinical significance and therapeutic implications. *Cancer* 1993 ; 71 : 959-969.
20. Bocking A, Auffermann W. Cytological grading of therapy-induced tumor regression in prostatic carcinoma : proposal of a new system. *Diag Pathol* 1987 ; 3 : 108-111.
21. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. A pathologist's view of prostate carcinoma. *Cancer Suppl* 1993 ; 71 (suppl.) : 906-932.
22. Forman JD, Oppenheim T, Liu H et.al. Frequency of residual neoplasm in the prostate following three-dimensional conformal radiotherapy. *Prostate* 1993 ; 23 : 235-243.
23. Scardino PT, Wheeler TM. Local control of prostate cancer with radiotherapy : frequency and prognostic significance of positive results of postirradiation prostate biopsy. *NCI Monogr* 1988 ; 7 : 95-103.
24. Schellhammer PF, El-Mahdi AM, Higgins EM et al. Prostate biopsy after the definitive treatment by 125 iodine implantation or external beam radiation therapy. *J Urol* 1987 ; 137 : 897-901.
25. Vernon SE, Williams WD. Pre-treatment and post-treatment evaluation of prostatic carcinoma for prostatic specific acid phosphatase and prostatic apecific antigen by immunohistochemistry. *J Urol* 1983 ; 130 : 95-98.
26. Goldstein NS, Martinez A, Vicini F, Stromberg J. The histology of radiation therapy effect on prostate adenocarcinoma as assessed by needle biopsy after brachtherapy boost. *Am J Clin Pathol* 1998 ; 110 : 765-775.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE · **ARTICOLE ORIGINALE**

ADENOSQUAMOUS CERVICAL CARCINOMA MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS

Cornelia Amălinei[1], Raluca Balan[1], Simona Stolnicu[2], Doiniţa Rădulescu[1], C. Boeru[3], C. Cotuţiu[1]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 Pathology Department
3 IIIrd Obstetrics and Gynecology Clinic
University of Medicine Târgu-Mureş
2 Pathology Department

ADENOSQUAMOUS CERVICAL CARCINOMA. MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS (Abstract) : Adenosquamous carcinomas range between 5-25% of cervical cancers and are composed by an admixture of malignant squamous and glandular elements. The aim of our study was to identify some common characteristics and to evaluate the correlation between the degrees of differentiation of the two components. We analyzed 15 cases diagnosed in a 6 years period. The age ranged between 26 years and 67 years (mean age 46.5 years). Paraffin embedding, followed by HE staining were performed. Differential diagnosis with endometrioid adenocarcinoma of the cervix with squamous metaplasia was made. Four cases (26.66%) were subtyped as clear cell adenosquamous carcinomas and 2 cases (13.33%) were subtyped as glassy cell carcinomas, exhibiting finely granular ground glass type cytoplasm. 93.33% of cases exhibited a poorly differentiated squamous component and 66.66% of cases exhibited a well differentiated glandular component. 20% (3 cases) presented prominent lymphoplasmacytic and eosinophilic inflammatory tumoral infiltrate. Squamous intraepithelial lesions in overlying epithelium was observed in 4 cases (26.66%). One case presented extension to the uterine body. One case, diagnosed as glassy cell subtype, presented regional lymph node metastases. Our study concluded the occurrence of adenosquamous cervical carcinomas at a similar age with squamous cervical carcinomas in the investigated group of patients. As adenosquamous cervical carcinomas are considered expressions of a biphasic differentiation of a single pluripotential subcolumnar reserve cell, a similar degree of differentiation of the two components would be expected. Although, we registered a degree of variability in grading of the two components, with a tendency of squamous component toward poorly differentiated aspect and a slightly dominant aspect of well differentiated glandular pattern.

Key words : ADENOSQUAMOUS CERVICAL CARCINOMA, DEGREE OF DIFFERENTIATION, CLEAR CELL ADENOSQUAMOUS CARCINOMA, GLASSY CELL CARCINOMA

Adenosquamous carcinomas range between 5-25% of cervical cancers (1) and are composed by an admixture of malignant squamous and glandular elements. The term *mixed cervical carcinomas* (2) has been deleted and now it is classified under *other epithelial tumors* (3,4,5). Although the well-differentiated forms usually are recognized easily, when the adenocarcinomatous component is less differentiated and present in relatively small amounts, it can be easily overlooked.

Poorly differentiated adenosquamous carcinomas represent less than 1% of cervical cancers and are termed as glassy cell carcinomas. A variant of adenosquamous carcinoma was recently described, as clear cell adenosquamous carcinoma (6).

The aim of our study was to identify some common characteristics and to evaluate the correlation between the degrees of differentiation of the two components of adenosquamous carcinomas.

MATERIAL AND METHODS

We analyzed 15 cases diagnosed in a 6 years period. The age ranged between 26 years and 67 years (mean age 46.5 years). Bioptic and surgical specimens, using paraffin embedding, followed by HE staining were analyzed.

RESULTS

The squamous component of adenosquamous carcinomas comprised well differentiated areas and contained keratin "pearls" or sheets of cells with individual cell keratinization. Differential diagnoses with endometrioid adenocarcinoma of the cervix with squamous metaplasia and with synchronous adenocarcinoma and squamous cell carcinoma occurring independently in the cervix, as a collision tumor were made.

Four cases (26.66%) were subtyped as clear cell adenosquamous carcinomas. Histologically, they were characterized by focal gland formation and sheets of cohesive cells with prominent cell borders and vacuolated or clear cytoplasm, containing large amounts of glycogen (fig. 1), and spindle-shaped cells suggesting squamous differentiation. The cohesive sheets were subdivided by connective tissue septa, with a prominent lymphocytic infiltrate that produced a lobulated appearance. Differential diagnosis was made with clear cell carcinomas, by the absence of papillary or tubulocystic areas, hobnail cells, focal mucin production, and distinct cell borders.

Two cases (13.33%) were subtyped as glassy cell carcinomas. They contained uniform large polygonal cells with finely granular ground glass-type cytoplasm, distinct cell membranes, prominent nucleoli, frequent mitoses, inflammatory stromal infiltrate, and lack of intercellular bridges, dyskeratosis, and intracellular glycogen. Occasionally, areas of keratin pearl and abortive lumen formation were seen together with signet-ring cells and intracellular mucin.

93.33% of cases exhibited a poorly differentiated squamous component and 66.66% of cases exhibited a well differentiated glandular component (fig. 1,2). 20% (3 cases) presented prominent lymphoplasmacytic and eosinophilic inflammatory tumoral infiltrate. Squamous intraepithelial lesions in overlying epithelium were observed in 4 cases (26.66%).

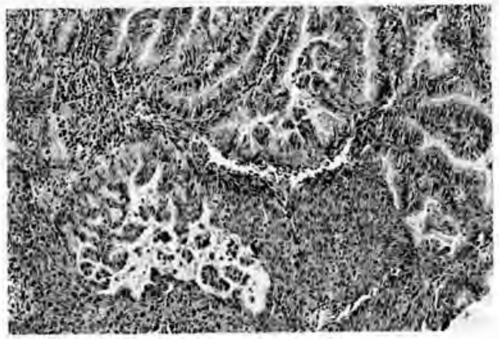


Fig. 1. Adenosquamous cervical carcinoma; superior field with adenocarcinomatous aspect, right-inferior area of squamous aspect (HE x 20)

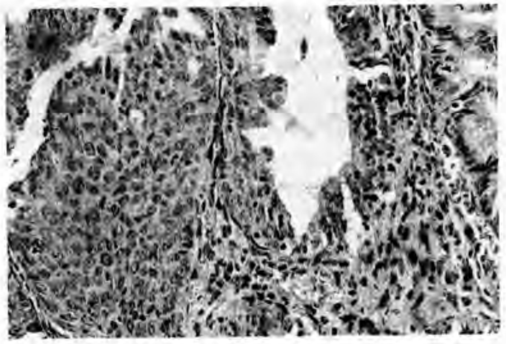


Fig. 2. Adenosquamous cervical carcinoma-detail; right field with adenocarcinomatous aspect, left zone with squamous aspect (HE x 40)

One case presented extension to the uterine body. One case, diagnosed as glassy cell subtype, presented regional lymph node metastases.

DISCUSSIONS AND CONCLUSIONS

The epidemiologic risk factors associated with adenosquamous carcinomas of the cervix are more similar to those of squamous cell carcinomas than of adenocarcinomas. In the development of adenosquamous carcinomas of the cervix a predominant role of HPV 18 was demonstrated, although both HPV 16 and 18 oncogenes are expressed (7,8).

The prevalence of adenosquamous carcinomas may be increased in young women and these tumors metastasize to pelvic lymph nodes twice as frequently as squamous cell carcinomas or adenocarcinomas (9,10).

In the investigated cases a similar prevalence and clinical course as squamous cell carcinomas were noted.

Glassy cell carcinomas occur in young women, grow rapidly, develop frequent distant metastases, and respond poorly to radiotherapy (11,12); however chemotherapy seems promising. On gross examination, glassy cell carcinomas exhibit large aspects with a barrel-shape cervix. The tumor cells lack estrogen and progesterone receptors (13). Usually, no preinvasive lesion is seen. Ultrastructurally, they exhibit rare abortive glandular lumen formation together with well-developed tonofilament-desmosomal complexes, interdigitating microvilli, and cytoplasmic microfilaments (14).

Clear cell adenosquamous carcinomas are associated with HPV 18 and possess an aggressive clinical behavior.

Our study concluded the occurrence of adenosquamous cervical carcinomas at a similar age with squamous cervical carcinomas in the investigated group of patients. As adenosquamous cervical carcinomas are considered expressions of a biphasic differentiation of a single pluripotential subcolumnar reserve cell (15), a similar degree of differentiation of the two components would be expected. Although, we registered a degree of variability in grading of the two components, with a tendency of squamous component toward poorly differentiated aspect (93.33%) and a slightly dominant aspect of well differentiated glandular pattern (66.66%).

REFERENCES

1. Hale RJ, Wilcox FL, Buckley CH. Prognostic factors in uterine cervical carcinoma: a clinicopathological analysis. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1: 19-23.
2. Glucksmann A, Cherry CP. Incidence, histology and response to radiation of mixed carcinomas (adenoacanthomas) of the uterine cervix. *Cancer* 1956; 9: 971-979.
3. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ. *Histological typing of female genital tract tumors.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1994, 32-59.
4. *** *WHO Classification Tumors of the Breast and Female genital Organs, Pathology and Genetics.* Tavassoli FA, Devilee P editors. Lyon: IARC Press, 2003, 277-279.
5. Kurman RJ. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* 5th ed. New York: Springer-Verlag, 2002, 524-527.
6. Fujiwara H, Mitchell MF, Arseneau J. Clear cell adenosquamos carcinoma of the cervix. An aggressive tumor associated with human papilloma virus 18. *Cancer* 1995; 76: 1591-1600.
7. Riethdorf S, Riethdorf L, Milde-Langosch K, Park TW. Difference in HPV 16- and HPV 18 E6/7 oncogene expression between in situ and invasive adenocarcinomas of the cervix uteri. *Virchows Arch* 2000; 437: 491-500.

8. Teshima H, Beaudenon S, Koi S et al. Human papillomavirus type 18 DNA sequences in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2001 ; 20 (3) : 267-270.
9. Bethwaite P, Yeong ML, Holloway L. The prognosis of adenosquamous cercinoma of the uterine cervix. *Br J Obstet Gynecol* 1992 ; 99 : 745-750.
10. Yagizi R, Sandstad J, Munoz AK. Adenosquamous carcinoma of the cervix : prognosis in stage IB. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 1012-1015.
11. Mikami M, Ezawa S, Sakaiya N et al. Response of glassy-cell carcinoma of the cervix to cisplatin, epirubicin, and mitomycin C. *Lancet* 2000 ; 355 : 1159-1160.
12. Lotoki RJ, Krepart GV, Paraskevas M, Vadas G, Heywood M, Fung FK. Glassy cell carcinoma of the cervix : a bimodal treatment strategy. *Gynecol Oncol* 1992 ; 44 : 254-259.
13. Atlas I, Gajewski W, Falkeberry S, Granai CO, Steinhoff MM. Absence of estrogen and progesterone receptors in glassy cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 136-138.
14. Daa T, Kashima K, Nakayama I, Yokoyama S. Glassy cell carcinoma of the uterine cervix : report of two cases with genetic analysis. *Int J Clin Oncol* 2000 ; 5 (2) : 136-139.
15. Buckley SL, Tritz DM, Van Le L. Lymph node metastases and prognosis in patients with stage IA2 cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996 ; 63 : 4-9.

NOUTĂŢI

PONTAJ VERSUS STENT CORONARIAN : CARE ESTE TEHNICA CEA MAI EFICIENTĂ ?

Progresele remarcabile obţinute în ultimele două decenii în tehnica dilataţiilor coronariene percutane, permiţând şi plasarea de stenturi intraluminale, au făcut ca pontajul coronarian să fie considerat o tehnică chirurgicală „grea", la care se recurge mai rar. Au fost efectuate mai multe studii comparative ale rezultatelor obţinute prin pontaj aorto-coronarian versus intervenţii coronariene percutane, dar majoritatea acestora sunt anterioare epocii utilizării stenturilor. Un studiu întreprins recent a analizat documentele medicale a aproape 60.000 de pacienţi care beneficiaseră de una dintre aceste tehnici. Un număr de 37.212 pacienţi prezentaseră o atingere pluritronculară tratată prin pontaj, iar 22.102 pacienţi cu afectare similară fuseseră trataţi prin angioplastie, în perioada 1 ianuarie 1997 – 31 decembrie 2000. Autorii studiului au calculat rata revascularizărilor ulterioare şi a deceselor în primii trei ani după intervenţie, la diversele grupe de pacienţi, în funcţie de numărul vaselor vătămate şi de implicarea sau lipsa implicării arterei intraventriculare anterioare (IVA). Nivelul rezultatelor negative a fost ajustat prin metoda riscurilor proporţionale, pentru a evidenţia diferenţele pe planul severităţii leziunilor dinaintea revascularizării. În toate subgrupele anatomice studiate, nivelurile de supravieţuire ajustate pe risc au fost semnificativ mai crescute la pacienţii trataţi prin pontaj, faţă de cei cu implantare de stent. Autorii studiului au ajuns la concluzia că la pacienţii cu atingere a minim două coronare, tratamentul prin pontaj coronarian este asociat unei rate de supravieţuire pe termen lung ajustate superioară celei a pacienţilor similari trataţi prin stent. Aceste rezultate sunt contrare datelor stabilite până în prezent, care se bazau pe evaluări pe termen scurt. Concluziile acestui studiu sunt cu atât mai semnificative dacă se are în vedere faptul că pacienţii care beneficiază de pontaj coronarian sunt, consideraţi global, mai vârstnici şi cu o stare de sănătate mai precară decât cei care beneficiază de plasare de stent. (Hannan EL, Racz MJ, Walford G et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation *N Engl J Med* 2005 ; 352 (21) : 2174-2183).

B. Savu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ARTICOLE ORIGINALE

UNELE ASPECTE PARTICULARE ÎNTÂLNITE ÎN CAZURI DE ADENOM PLEOMORF AL PAROTIDEI

Mioara-Florentina Trandafirescu[1], C. Cotuţiu[1], Liliana Foia[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Histologie
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina de Biochimie

SOME PARTICULAR ASPECTS FOUND IN MEDICAL CASES OF PAROTID GLAND PLEOMORPHIC ADENOMA (Abstract) : Twenty three cases of parotid gland pleomorphic adenoma from Surgical Oro-Maxilo Facial Clinic of "Sf. Spiridon" Hospital, Iaşi, have been evaluated. In order to reveal the particular microscopic aspects, several histological techniques have been used : HE, Van Gieson, PAS, Alcian Blue and Gordon Sweet. The microscopic evidences points out the variety of microscopic forms even within the same case, and also the prevalence of some particular forms such as mioepithelial cell predominance, scuamos metaplasia and cystic degeneresce. Our observations, corroborated with the one from other research, support the hypothesis of an unique ectodermic cell origin for the lesion histogenesis. **Key words** : PLEOMORPHIC ADENOMA, MIOEPITHELIAL CELL, SCUAMOS METAPLASIA

Adenomul pleomorf este cea mai frecventă tumoră a glandelor salivare, reprezentând aproximativ 60% din tumorile benigne. Interesează în special glanda parotidă (peste 80% din cazuri), dar se pot dezvolta şi la nivelul glandei submandibulare (8%), glandei sublinguale (aproximativ 1%), sau la nivelul glandelor salivare minore. Survine mai ales la femei (raportul F/B=3/1) iar maximum de frecvenţă se constată în deceniul al 5-lea de viaţă (1).

Adenomul pleomorf constă din proliferarea elementelor epiteliale glandulare şi a elementelor conjunctive stromale, care prezintă remanieri variate în cadrul acestei tumori. Tumorile sunt în general încapsulate, dar uneori capsula poate fi incompletă sau absentă. Adenomul pleomorf are tendinţa de a pătrunde prin capsulă şi de a se extinde în ţesuturile din jur. În cazul tumorilor fără capsulă penetrarea de către grupuri de celule izolate cu anomalii citologice trebuie interpretată ca semn de malignitate (2,3).

În această lucrare prezentăm unele aspecte particulare întâlnite în adenomul pleomorf parotidian.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost selecţionate 23 de cazuri dintrun lot de 158 de pacienţi care au fost internaţi în Clinica de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială a Spitalului Universitar "Sf. Spiridon" din Iaşi în perioada ianuarie 2000-octombrie 2004 cu diagnosticul de tumoră de glande salivare (leziune proliferativă benignă şi malignă). S-a utilizat microscopia optică prin tehnica includerii la parafină, iar secţiunile au fost colorate cu hemalaun-eozina (HE), Van Gieson, PAS, Albastru Alcian şi Gordon-Sweet.

REZULTATE

În periferia leziunilor din cazurile noastre s-au observat fragmente de glandă parotidă bogate în adipocite, fără modificări patologice (fig. 1).

În masa tumorală, în toate cazurile s-au evidenţiat insule şi/sau cordoane formate din celule epiteliale poliedrice cu nuclei evidenţi, situate într-o stromă omogenă, Albastru-Alcian pozitivă (fig. 2).

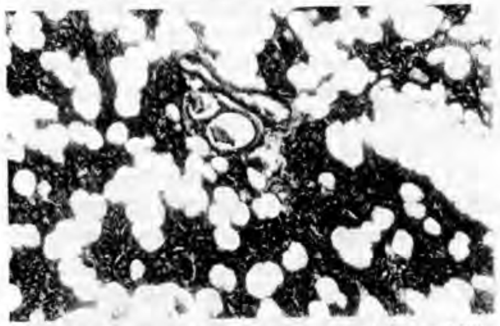


Fig. 1. Fragment de glandă seroasă (parotidă) fără modificări microscopice (HE x100)

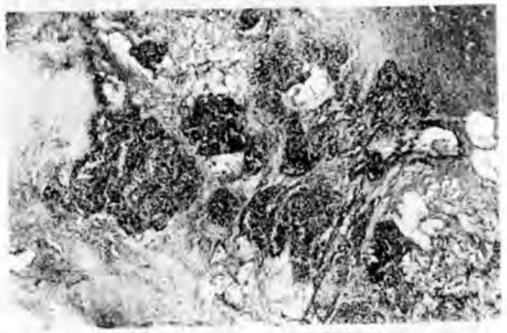


Fig. 2. Fragment de parotidă din tumoră : insule de aspect epitelial într-o stromă omogenă (Albasru-Alcian x50)

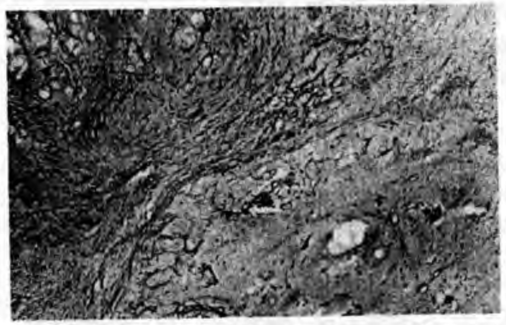


Fig. 3. Fragment de parotidă din tumoră : predominenţa stromei fără insule epiteliale, cu numeroase celule mioepiteliale (Albastru-Alcian x100)

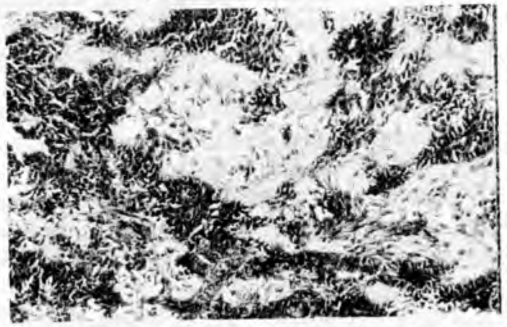


Fig. 4. Fragment de parotidă din tumoră : insule şi cordoane epiteliale, la periferie celule mioepiteliale (HE x200)

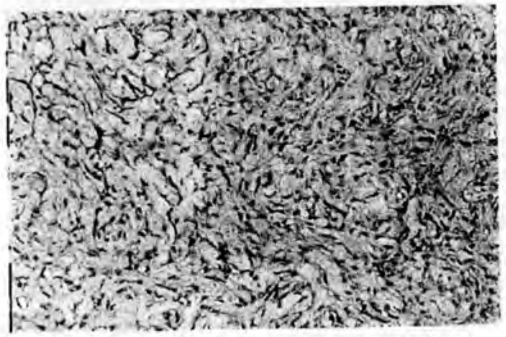


Fig. 5. Fragment de parotidă din tumoră : aspect mixoid bogat în celule mioepiteliale (HE x100)

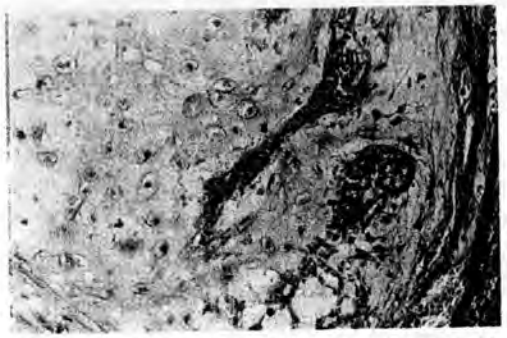


Fig. 6. Fragment de parotidă : stromă tumorală de tip condroid (Gordon Sweet x200)

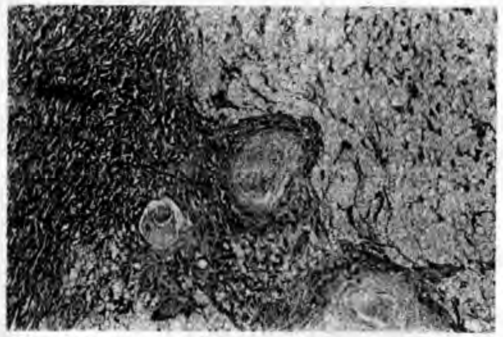


Fig. 7. Fragment din tumoră : ţesut epitelial cu metaplazie scuamoasă şi formare de globi keratozici într-o stromă mixoidă (Van Gieson x400)

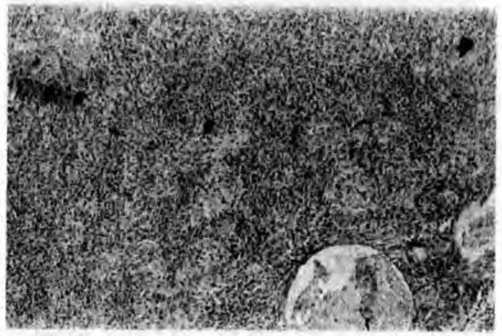


Fig. 8. Fragment din tumora parotidiană cu formare de chisturi (HE x100)

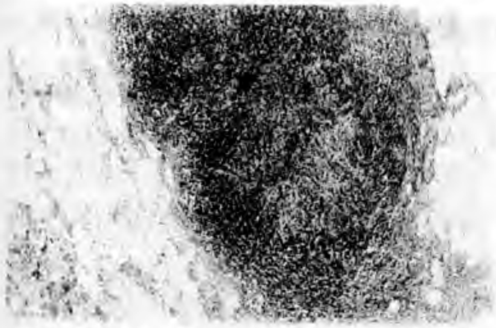


Fig. 9. Stuctură limfoidă intraglandular cu foliculi limfatici secundari reactivi (HE x100)

În unele zone, în masa stromală au fost observate frecvente celule de tip mioepitelial solitare sau în cordoane (fig. 3). În cele mai multe cazuri celulele mioepiteliale au fost observate ca elemente fuziforme cu nuclei alungiţi, situate la periferia structurilor de tip epitelial (fig. 4). În şase cazuri, stroma a fost reprezentată de un ţesut cu aspect de tip mixoid, bogat în celule mioepiteliale (fig. 5).

În şapte din cazurile noastre am putut constata şi prezenţa unei strome tumorale de aspect condroid (fig. 6), iar cinci dintre cazuri au prezentat metaplazie scuamoasă şi formarea de globi keratozici de dimensiuni variate (fig. 7).

Patru dintre cazurile noastre au conţinut microchisturi în masa celulară epitelială (fig. 8), iar în unsprezece cazuri am constatat prezenţa de structuri limfoide intraglandulare, adesea cu structurarea de foliculi limfatici reactivi cu centri germinativi evidenţi (fig. 9).

DISCUŢII

Din cercetarea efectuată rezultă că adenomul pleomorf este o leziune care conţine variate aspecte histologice în diferite tumori, dar şi în diferite zone ale aceleiaşi tumori (2,3). În cazurile selectate am întâlnit mai frecvent aspectele de cordoane şi/sau insule epiteliale formate din celule rotunde sau ovalare, cu nuclei evidenţi şi uneori nucleoli. În câteva cazuri am surprins metaplazie scuamoasă cu diferenţiere spre keratinizare până la formarea de perle epiteliale (3).

În ceea ce priveşte celulele mioepiteliale, am constatat prezenţa lor fie ca aspect dispersat de densitate mai mare sau mai redusă în masa stromală, fie ca dispoziţie în periferia insulelor epiteliale (4,5). O menţiune specială facem asupra câtorva cazuri cu formare de chisturi voluminoase în interiorul insulelor epiteliale.

În ceea ce priveşte stroma tumorală ea a fost reprezentată ca structură de tip conjunctiv ; mai rar s-a evidenţiat tipul mixoid sau hialin şi în câteva cazuri chiar tipul condroid, aspecte în concordanţă cu datele din literatură (6,7). Menţionăm că, în interiorul aceluiaşi caz, frecvent au apărut forme diferite ale stromei. De asemenea, în studiul nostru a atras atenţia frecvenţa cu care am întâlnit aglomerări de ţesut limfoid uneori cu organizare de limfoganglioni care au conţinut foliculi limfatici secundari reactivi şi reacţii sinusale macrofagice. Aceste structuri au fost prezente în vecinătatea tumorilor şi mai rar în plină tumoră (8). Am interpretat acest aspect ca reacţii de apărare de tip imunologic faţă de antigene tumorale ; dacă astfel de structuri premerg sau nu malignizarea nu putem preciza în prezent (9).

CONCLUZII

Adenomul pleomorf, aşa cum arată şi numele, este o leziune proliferativă benignă cu o histogeneză încă în dezbatere şi care se caracterizează prin aspecte microscopice foarte variate.

Cazuistica noastră atestă o frecvenţă apreciabilă a unor forme considerate mai rare cum sunt : predominenţa celulelor mioepiteliale, metaplazia scuamoasă şi degenerarea chistică.

Aspectele observate susţin ipoteza histogenetică a originii unice de natură epitelială de provenienţă ectodermică.

BIBLIOGRAFIE

1. Chomette G, Auriol M. Pathologie tumorale des glandes salivaires. In : *Histopathologie buccale et cervico-faciale.* Paris, Masson, 1986, 209-247.
2. Lucas RB. Pathology of tumours of the oral tissues. In : *Salivary Gland Tumours.* Edinburgh, London, Melbourne, New York, Churchill Livingstone, 1984, 297-353.
3. Auclair PL, Ellis GL, Gnepp DR et al. Salivary gland neoplasms : general considerations. In : Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR eds. *Surgical Pathology of the Salivary Glands.* Philadelphia, Saunders, 1991, 135-164.
4. Tresserra L, Tresserra F. Tumors of the parotid gland. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1997 ; 98 (3) : 220-230.
5. Gudziol H. Salivary gland diseases. *Ther Umsch* 1995 ; 52 (11) : 774-779.
6. Welsh RA, Meyer AT. Mixed tumors of human salivary gland. Histogenesis. *Arch Path* 1968 ; 85 : 433-438.
7. Regezi JA, Batsakis JG. Histogenesis of salivary gland neoplasms. *Otolaryngol Clin N Am* 1977 ; 10 : 297-302.
8. Deppisch LM, Toker C. Mixed tumors of-the parotid gland. An ultrastructural study. *Cancer* 1969 ; 24 : 174-179.
9. Mărgăritescu C, Raica M, Florescu M et al. The ultrastructural aspects of neoplastic myoepithelial cell in pleomorphic adenomas of salivary glands. *J Cell Mol Med* 2004 ; 8 (3) : 369-381.

NOUTĂŢI

CARCINOM SCUAMO-CELULAR AL COLEDOCULUI DISTAL

Autorii descriu un caz de tumoră de coledoc distal pentru care s-a practicat duodenopancreatectomie cefalică. Examenul histopatologic a evidenţiat o tumoră de 2 cm – carcinom scuamocelular pT2N0M0. Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă. Autorii discută în continuare date de etiopatogenie a acestui tip de tumoră (până în prezent au fost publicate doar 5 cazuri de carcinom scuamo-celular de coledoc) : cazurile raportate în literatură erau asociate cu ascaridiază, litiază intrahepatică şi a căii biliare principale, boală Caroli, coledococel, colangită sclerozantă primitivă. De asemenea, sunt discutate două posibile secvenţe patogenice : inflamaţie cronică ⇒ metaplazie scuamoasă sau adenocarcinom ⇒ carcinom adenoscuamos ⇒ carcinom scuamocelular (Sewkani A, Kapoor S, Sharma S et al. Squamous Cell Carcinoma of the Distal Common Bile Duct. *J Pancreas* 2005 ; 6 (2) : 162-165).

R. Moldovanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2005 – vol. 109, nr. 2

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE **CAZURI CLINICE**

PROBLEME DE DIAGNOSTIC ÎN TUMORA ADENOZIS A GLANDEI MAMARE. PREZENTARE DE CAZ

Raluca Balan[1], Cornelia Amălinei[1], Florentina Pricop[2], V. Gheorghiţă[2]
Ioana Pintilie[2], Luminiţa Ivan[3], C. Cotuţiu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Histologie
2 Spitalul Clinic de Obstetrică şi Ginecologie nr. III Iaşi
3 Spitalul Militar Clinic de Urgenţe Iaşi

DIFFICULTIES IN MAMMARY GLAND ADENOZIS TUMOR DIAGNOSIS. CASE REPORT (Abstract) : Tumor adenosis represents a rare lesion, which most frequent appears as a palpable mass, with more than the usual dimensions. The paper presents a case of tumor adenosis of the mammary gland of a 16 years girl. Macroscopically, the tumor was well delimitated, with gray-white surface and a nodular aspect on section. The tissue was processed by routine technique and stained with hematoxylin-eosine (H&E). There were also performed immunohistochemical (Actin SM, CK, S100) and special stainings (silver impregnation). Microscopically, there were observed several histologic types of adenosis, the most frequent being sclerosing adenosis. Through silver impregnation it was observed that the basement membrane, which surrounded the tubes, was intact. Immunohistochemically, there were evidentiated the epithelial and myoepithelial components of the tubes. The presence of these elements led through the diagnosis of tumor adenosis. The importance of recognition of the tumor adenosis is found in the possibility of wrong interpretation of this with tubular invasive carcinoma, these two entities being often mistaken, mainly at the frozen-section examination. **Key words** : ADENOSIS, TUBULAR INVASIVE CARCINOMA

Adenoza tumorală reprezintă o formă mai rară de adenoză sclerozantă, care apare ca o masă palpabilă clinic, semănând cu o formaţiune tumorală. Această leziune poate fi uneori confundată cu carcinomul, din punct de vedere clinic şi histologic (1).

PREZENTARE DE CAZ

Pacientă, în vârstă de 16 ani, a fost internată în Clinica a III-a de Obstetrică şi Ginecologie "Elena Doamna" din Iaşi, pentru mărirea de volum a sânului stâng. Diagnosticul la internare a fost - Tumoră chistică sân stâng.

Examenul local a evidenţiat sân stâng mărit de volum (aproape dublu), cu ectazia reţelei venoase superficiale, ocupat de o formaţiune cu consistenţă renitentă şi dură, contur boselat, relativ bine delimitată. Examenul ecografic al ambilor sâni a relevat sânul drept cu ecostructură normală, iar la nivelul sânului stâng prezenţa unei zone cu ecostructură densă, ce ocupa aproximativ 75% din întregul volum, cu structură nonchistică şi ecogenitate de ţesut fibros. Mamografic, sânul stâng apărea dens, fibros, neputându-se delimita nici o formaţiune (2).

Examenele clinice general şi pe aparate nu au relevat aspecte particulare. Examenul vaginal cu valve (EVV) şi examenul vaginal digital (EVD) au prezentat aspecte în limite normale.

Examenele de laborator au fost, de asemenea, în limite normale (Hb =9,5%, Ht = 33%, L = 5000/m^3, VSH = 13mm/h, Glicemie = 89 mg%, Creatinină = 0,65 mg%, TGO = 49,8 u/l, TGP = 21,2 u/l, Uree = 27 mg%, Sumar urină - albumină, glucoză absente, Sediment - epitelii, rare leucocite, relativ prezente hematii).

Tratamentul a constat în excizia formaţiunii tumorale a sânului stâng.

EXAMEN ANATOMOPATOLOGIC

Macroscopic, tumora era bine delimitată, cu dimensiuni de 11/5/6 cm, suprafaţa gri-albicioasă; pe suprafaţa de secţiune prezenta un aspect nodular, cu zone de consistenţă redusă (fig. 1).

În vederea analizei microscopice s-au efectuat, pe secţiuni la parafină, tehnici de colorare uzuală (hematoxilină-eozină, HE). Examenul histopatologic a evidenţiat acini glandulari hiperplazici (fig. 2), cu celule mioepiteliale prezente şi frecvente dilataţii, organizaţi sub formă de lobuli sau dispuşi difuz, metaplazie apocrină, hiperplazie epitelială focală, stromă fibroasă; aceste leziuni interesau marginile de rezecţie. Aspectele histologice descrise sunt sugestive pentru adenoză tumorală. S-au recomandat coloraţii speciale (impregnări argentice) şi imunohistochimice (Actin SM, CK, S100) pentru diagnosticul de certitudine (3). Aspectele care diferenţiau adenozis de carcinom au fost metaplazia apocrină, microchisturile, lipsa atipiilor celulare, iar cele care puteau crea confuzii cu malignitatea au fost hiperplazia ductală epitelială şi infiltrarea microscopică a marginilor de rezecţie. Prin impregnare argentică s-a observat că membrana bazală care înconjura tubii era intactă (fig. 3) (4). Imunohistochimic s-au evidenţiat componentele mioepitelială (fig. 4) şi epitelială (fig. 5) de tapetare a tubilor.

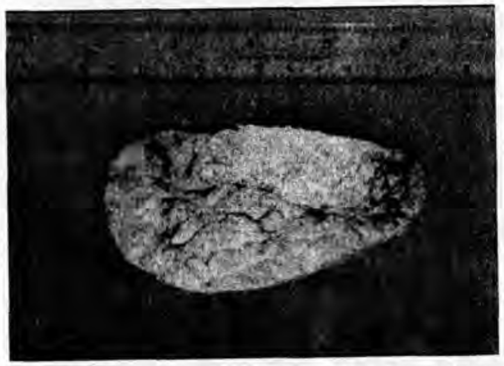


Fig. 1. Aspect nodular pe suprafaţa de secţiune

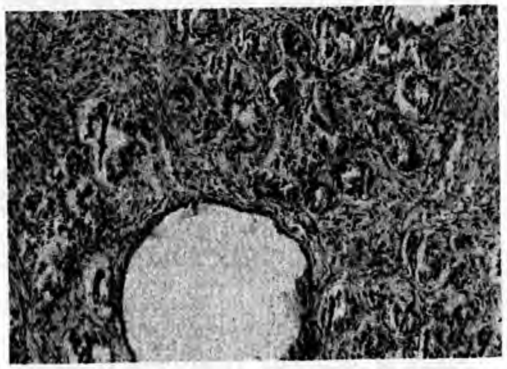


Fig. 2. Acini glandulari hiperplazici, dilataţie glandulară (HE x 10)

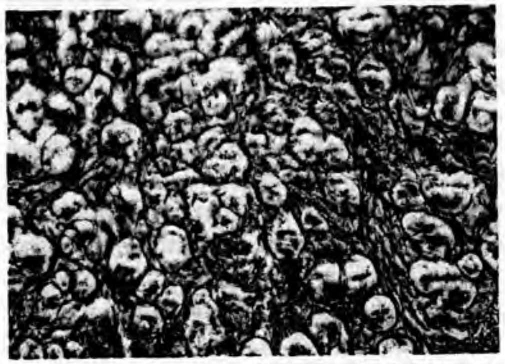


Fig. 3. Membrana bazală ce înconjură tubii este intactă (Gordon-Sweet x10)

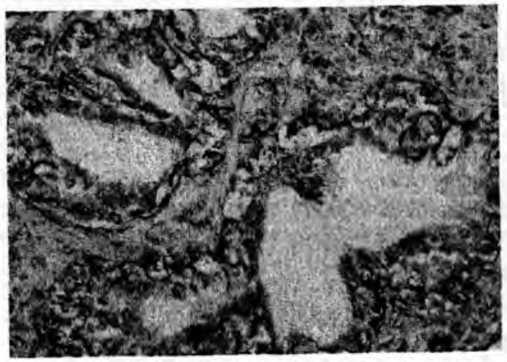


Fig. 4. Evidenţierea celulelor mioepiteliale (Actin SM x 20)

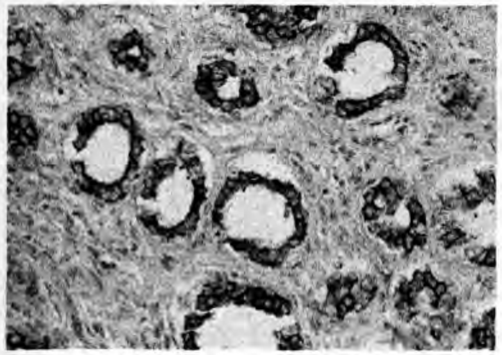


Fig. 5. Evidenţierea celulelor epiteliale de tapetare a tubilor (CKx 20)

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Pentru diagnosticul diferenţial între carcinomul tubular invaziv şi adenoză s-au luat în discuţie următoarele criterii (Rosen, 2001) (5,6): extinderea focarelor de invazie dincolo de leziunea de adenoză; carcinomul invaziv trebuie să prezinte aspecte citologice ale carcinomului in situ, glandele şi celulele interpretate ca şi carcinom invaziv nefiind însoţite de celule mioepiteliale; membrana bazală trebuie să fie în mare parte/complet absentă; distribuţia elementelor de invazie cu un pattern diferit de adenoză.

Cazul prezentat a avut anumite particularităţi, şi anume: vârsta foarte tânără a pacientei, coexistenţa elementelor histologice tipice pentru adenoză (microchisturi, metaplazie apocrină) cu cele care pot crea confuzii cu malignitatea (hiperplazii epiteliale, infiltrarea microscopică a marginilor de rezecţie), dimensiunile crescute ale tumorii.

Adenoza tumorală se însoţeşte cel mai frecvent de leziuni de tip adenoză sclerozantă; adenoza tumorală poate fi confundată cu adenoza microglandulară (MGA), entitate cu caracter invaziv insidios, la care celulele mioepiteliale nu sunt evidente pe preparatele colorate cu HE sau demonstrate imunohistochimic (7).

Riscul de apariţie al carcinomului într-un sân cu adenoză sclerozantă este acelaşi cu cel asociat cu mastopatia fibro-chistică (8,9). Tavassoli şi Norris au accentuat legătura dintre prezenţa adenozei sclerozante şi apariţia cancerului mamar (10). De aceea leziunea trebuie extirpată chirurgical.

Importanţa recunoaşterii adenozei tumorale se regăseşte în posibilitatea de interpretare greşită a acesteia drept carcinom tubular infiltrativ, cele două entităţi fiind adesea confundate, mai ales la examenul extemporaneu.

BIBLIOGRAFIE

1. Nielsen BB. Adenosis tumor of the breast - a clinicopathological investigation of 27 cases. *Histopathol* 1987; 11 (12): 1259-1275.
2. Gunhan-Bilgen I, Memis A, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y. Sclerosing adenosis: mammographic and ultrasonographic findings with clinical and histopathological correlation. *Eur J Radiol* 2002; 44 (3): 232-238.
3. Lanzafame S. Nodular sclerosing adenosis (adenosis tumor) of the breast. An immunohistologic study particularly in reference to the relationship with radial cicatrix and to the differential diagnosis with tubular carcinoma. *Pathologica* 1989; 81 (1073): 251-266.
4. Flotte TJ, Bell DA, Greco MA. Tubular carcinoma and sclerosing adenosis: the use of basal lamina as a differential feature. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 75-77.
5. Rosen PP, Oberman AH. Tumors of the mammary gland. *Atlas of Tumor Pathology*. 3rd series. Fascicle 7. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1993, 50-58.

6. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. 2nd ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins, 2001, 141-171.
7. Tavassoli FA, Bratthauer GL. Immunohistochemical profile and differential diagnosis of microglandular adenosis. *Mod Pathol* 1993 ; 6 (3) : 318-322.
8. Pricop M. *Patologie mamară benignă*. Iaşi : Institutul European, 2003, 260-261.
9. Stolnicu S, Egyed-Zs I, Jung J, Postelnicu C. *Compendiu de Patologie Mamară*. Tg. Mureş : Casa de Editură Mureşul, 2000, 45-51.
10. Tavassoli AF, Devilee P. *Tumors of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumors*. Lyon : IARC Press, 2003, 81-85.

NOUTĂŢI

EFECTUL TEAPEUTIC AL CANABINOIZILOR ÎN SCLEROZA ÎN PLĂCI

Efectul therapeutic al canabisului în sceroza în plăci (SIP) este cunoscut de mai bine de20 de ani, unii pacienţi semnalând o acţiune favorabilă asupra tremurăturilor, spasticităţii şi durerilor (o anchetă americană a semnalat utilizarea canabisului de peste 15% din pacienţii cu SIP). Canabinoizii endogeni intervin în controlul homeostatic al comunicarii interneuronale prin cei doi receptori identificaţi : CB_1 prezent în SNC şi CB_2 prezent pe suprafaţa leucocitelor. Din cei peste 60 de canabinoizi izolaţi din *cannabis sativa*, tetrahidrocanabinolul (THC) s-a dovedit a fi responsabil pentru binecunoscutele efecte psihotrope, în timp ce canabidiolul (CBD) este lipsit de efect psihotrop, prezentând în schimb efecte neuroprotective. Aceste două substanţe THC şi CBD, au fost testate în studii clinice, cu rezultate variabile, datorate faptului că THC a fost administrat, în majoritatea cazurilor pe cale orală, ulterior demonstându-se că eficacitatea sa creşte în administrarea prin inhalaţie. Un studio recent (CAMPS), cuprinzând peste 600 de subiecţi a demonstrate pentru THC un efect favorabil atât asupra spasticităţii, cât şi un oarecare efect neuroprotector. A fost produsă şi o tabletă cu administrare sublinguală, bine tolerată şi cu o eficacitate bine demonstrată asupra spasticităţii. În pofida decepţiilor iniţiale pista agoniştilor CB_1 trebuie reconsiderată (Pryce G, Baker D et al. Emerging properties of cannabinoid medicines in management of multiple sclerosis. *Trends Neurosci* 2005 ; 28 : 272-276).

Al.D. Ciochină

TERAPIA CU RADIOFARMACEUTICE ÎN BOALA METASTATICĂ

Durerea osoasă este asociată frecvent metastazării osoase în neoplasmele osteofile. Deşi există un algoritm de tratare a durerii stabilit de OMS, acest aspect continuă să fie studiat ca urmare a ineficienţei metodelor utilizate până în prezent. În anul 2005 în SUA vor putea fi utilizate trei radiofarmaceutice în scop antialgic în boala metastatică : P-32, Sr-89 şi Sm-153, administrate i.v. sau p.o. (P-32). Efectele secundare sunt reduse în raport cu beneficiul şi pot include pancitopenie (la până la 50% din pacienţi) şi acentuarea tranzitorie şi discretă a simptomatologiei la începutul terapiei (fenomen „flare"), la până la 10% din pacienţi. Sr-89 poate avea şi efect de reducere a incidenţei de apariţie de metastaze osoase noi. Nici unul dintre radiofarmaceutice nu poate prelungi durata de viaţă a pacientului dacă este administrat singur, dar există studii care demonstrează că acest lucru este posibil daca se administrează Sr-89 în combinaţie cu chimioterapie. Rămân de studiat posibile alte combinaţii terapeutice (radiofarmaceutice, bifosfonaţi etc.) cu efect pozitiv asupra prognosticului neoplaziei (Silberstein EB. Teletherapy and radiopharmaceutical therapy of painful bone metastases., *Semin Nucl Med* 2005 ; 35 (2) : 152-158).

Cipriana Ştefănescu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

METODA CONDIŢIONĂRII PREFERINŢEI DE LOC ÎN CERCETAREA FARMACODEPENDENŢELOR

D. Chelărescu, M. Nechifor
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina de Farmacologie

CONDITIONED PLACE PREFERENCE METHOD IN PHARMACODEPENDENCE RESEARCH (Abstract) : Conditioned place preference (CPP) is a paradigm for evaluating pharmacodependence related issues besides other animal models (withdrawal syndrom evaluation, self administration, behavioural sensitisation, drug discrimination). CPP is used for evaluation of motivational properties of substances (but also for non pharmacological stimuli). It consists in repeated association between a primary unconditioned properties of a stimul (usually a substance) with a distinct environment. After a number of such associations, the unconditioned stimuli become conditioned stimuli and may emerge a response when the animal is exposed to these (the conditioned compartment). The response may be quantified as the time spent in the conditioned compartment. Our studies show an aggrement between misoprostol (stable PGE_1 analogue) effect on alleviating morphine-induced experimental pharmacodependence and morphine-induced CPP.

Key words : CONDITIONED PLACE PREFERENCE, PHARMACODEPENDENCE, MORPHINE, MISOPROSTOL, PGE_1

Pentru studiul farmacodependenţelor s-au elaborat mai multe modele animale ce studiază sistemul de recompensă. Studiul dependenţei fizice (unul dintre ele presupune, de ex., administrarea de doze progresiv crescânde de morfină timp de mai multe zile) urmăreşte intensitatea simptomelor sindromului de abstinenţă. Altele se bazează pe observarea unor fenomene de condiţionare care implică sistemul de recompensă fără a se produce farmacodependenţă şi cuantifică proprietăţile motivaţionale (capacitatea de a produce senzaţie de plăcere sau aversiune) ale unei substanţe. Alte modele de studiu al farmacodepende̡telor sunt : discriminarea substanţelor (animalul este antrenat să apese una sau două pedale pentru a primi hrană drept recompensă, alegerea depinzând de substanţa administrată înaintea experimentului), auto-administrarea substanţei (investigarea senzaţiei de plăcere produsă prin administrarea intracerebrală a substanţei într-o arie specifică), sensibilizarea comportamentală (creşterea progresivă a răspunsului comportamental sau neurochimic la administrarea de doze constante de substanţă).

Condiţionarea preferenţială este o metodă de evaluare a proprietăţilor motivaţionale (recompensante sau aversive) ale unei substanţe (1,2,3) utilizată pe scară largă în ultimii 30 de ani pentru studiul multor substanţe. Metoda a fost utilizată, de asemenea, pentru a studia efectul motivaţional al unor stimuli non-farmacologici cum sunt alimentele, stimularea electrică în diferite arii cerebrale etc.

Prima încercare de a utiliza condiţionarea preferinţei de loc se datoreşte lui Spragg (1940) (4). În studiul acestuia, cimpanzeilor le-a fost administrată zilnic o injecţie cu morfină. După ce au devenit dependenţi, cimpanzeii au fost antrenaţi să aleagă între o cutie albă care ascundea o seringă cu doza zilnică de morfină şi o cutie neagră care ascundea o banană. Atunci când erau privaţi de morfină, cimpanzeii alegeau cutia albă, însă atunci când primiseră doza zilnică de morfină alegeau cutia neagră. Bazat pe acest experiment, Beach (1957) (5) a descoperit că şobolanii dependenţi de morfină puteau fi, de asemenea, antrenaţi să aleagă braţul alb al unui labirint în Y atunci când acesta era asociat cu administrarea de morfină. Mai mult, acest braţ era preferat celui în care nu se administra morfina şi la şobolanii non-dependenţi, dovedind că inducerea dependenţei fizice nu este obligatorie pentru a obţine condiţionarea preferinţei legate de loc. Rossi şi Reid (1976) (6) au publicat date în care durata de timp petrecută într-un mediu asociat administrării de morfină era raportat la timpul petrecut într-un mediu asociat cu administrarea de ser fiziologic şi utilizat ca indice de preferinţă. De la această dată metoda a fost adoptată (cu unele modificări) în toate studiile ulterioare de condiţionare preferenţială.

Această metodă a luat amploare la începutul anilor 80 pentru a compensa dificultăţile tehnicii de auto-administrare. Folosind acest model, proprietăţile motivaţionale primare ale unei substanţe (stimul necondiţionat - SN) sunt, în mod repetat, asociate cu stimuli ambientali anterior neutri. În timpul condiţionării, SN capătă proprietăţi motivaţionale secundare acţionând ca stimul conditionat (SC) şi poate produce un răspuns atunci când animalul este expus ulterior la aceşti stimuli (3). Prin asocierea mediului mai puţin preferat cu efectele recompensatorii ale substanţei se modifică preferinţa naturală a animalului (3). Dacă administrarea substanţei produce plăcere, animalul va petrece mai mult timp în compartimentul în care aceasta a fost administrată. Prin crearea unei diferenţieri între stimulii distinctivi din fiecare compartiment - în ceea ce priveşte culoarea pereţilor, textura podelei, luminozitate - apare posibilitatea ca animalul să asocieze efectele unei substanţe cu un mediu uşor de identificat / recunoscut. Studiile de condiţionare preferenţială au remarcat proprietăţile motivaţionale ale unei mari varietăţi de substanţe psihoactive. De exemplu, s-a observat condiţionarea preferenţială la opiacee - morfină, fentanil, heroină, beta endorfine, la psihostimulante – amfetamine, cocaină, MDMA (ecstasy), nicotină, precum şi la benzodiazepine - diazepam. Condiţionarea aversiunii s-a observat la antagoniştii receptorilor opioizi (naloxon), litiu. Rezultate mixte s-au obţinut pentru apomorfină, cafeină, etanol, fenciclidină (7).

Aparatul folosit pentru testare are 2 sau 3 compartimente. Între compartimentele principale există deosebiri de culoare, precum şi de textură a podelei, pentru a fi cât mai distinctive pentru animal. Compartimentul intermediar este opţional. S-au utilizat 2 metode pentru cuantificarea magnitudinii preferinţei. Într-una dintre acestea animalele sunt pretestate asupra preferinţei lor naturale alegând dintre cele două medii înaintea condiţionării. Apoi sunt condiţionate prin asocierea substanţei de testat cu unul dintre cele două compartimente, de regulă compartimentul cel mai puţin preferat. Numărul de condiţionări (asocieri mediu-substanţă) este variabil (de regulă între 1 şi 4). Condiţionarea preferenţială este exprimată ca modificarea timpului petrecut în compartimentul asociat cu substanţa la sfârşitul condiţionării faţă de timpul iniţial (înaintea condiţionării). Într-o a doua metodă, animalele sunt condiţionate randomizat într-unul dintre cele 2 compartimente fără pretestare. În acest din urmă caz, condiţionarea este definită ca diferenţa între durata petrecută în ziua testului în compartimentul asociat substanţei şi compartimentul asociat cu ser fiziologic.

Avantajele metodei sunt (după Carr et al., 1989) (8): condiţionarea preferenţială este sensibilă la doze scăzute ale substanţei; poate fi obţinută chiar şi după o singură asociere substanţă/compartiment; măsoară atât recompensa, cât şi aversiunea; testarea se desfăşoară într-un moment în care animalul nu este sub influenţa substanţei; este o procedură simplă care nu necesită proceduri chirurgicale; permite un bun control asupra cantităţii de substanţă administrată; produce o curbă doză-efect monofazică, ceea ce simplifică analiza statistică.

Dezavantajele sunt legate de existenţa riscului potenţial de suprapunere a comportamentului de căutare a stimulilor noi cu desfăşurarea experimentului în ziua testului. În timpul condiţionării animalul este sub influenţa substanţei, care poate eventual atenua sau bloca explorarea compartimentului şi familiarizarea cu stimulii din mediu. În momentul testului, animalul este în afara influenţei substanţei, iar stimulii de mediu pot fi percepuţi ca noi comparativ cu animalele care au explorat compartimentele după administrarea de ser fiziologic.

Factorii care pot influenţa condiţionarea preferinţei legate de loc pot fi clasificaţi în factori dependenţi de metodă şi factori comportamentali.

FACTORI DEPENDENŢI DE METODĂ

Există o metodă care ţine cont de preferinţa iniţială a animalelor (determinată printr-un pretest-biased procedure). Rezultatul experimentului se exprimă ca diferenţă între timpul asociat unui compartiment înainte de condiţionare (faza de pre-test) şi post-condiţionare. În altă metodă, compartimentul în care se desfăşoară condiţionarea este determinat prin randomizare (unbiased procedure). Nu s-au observat diferenţe în cazul cercetătorilor care au folosit ambele metode (10, 11, 12). În unele cazuri însă pot apare diferenţe discrepante. Metoda care utilizează pre-testarea (biased procedure) pare a fi cea mai precisă metodă, deoarece este mai dificil ca animalul să arate o preferinţă pentru partea aparatului în care are loc condiţionarea la substanţă (iniţial cea mai puţin preferată) în absenţa capacităţii de condiţionare a substanţei respective.

Condiţionarea în compartimentul preferat/non-preferat

Animalele pot fi condiţionate în compartimentul non-preferat pentru preferinţă şi în comportamentul preferat pentru aversiune, în funcţie de predicţia făcută pentru substanţa studiată. Proprietăţile motivaţionale ale substanţei ar trebui să se manifeste indiferent de compartimentul de condiţionare. Există totuşi excepţii. Condiţionarea la heroină în compartimentul preferat nu este eficientă (13) şi, de asemenea, pentru cocaina administrată intraperitoneal (nu însă şi în administrare intravenoasă) (14).

Durata condiţionării

Condiţionarea depinde de timpul pe care animalul îl petrece după administrarea substanţei în compartimentul respectiv şi, de asemenea, de numărul de condiţionări. Durata de timp în care se desfăşoară condiţionarea nu pare să fie un factor critic (1) dacă nu este prelungită peste durata de acţiune a substanţei (15). Numărul de condiţionări, depinzând de calea de administrare, este factor determinant, influenţând magnitudinea condiţionării (10). Astfel, o singură asociere este necesară pentru condiţionarea la morfina administrată i.v. (1) sau cocaina i.v. (14), două administrări pentru cocaina administrată subcutanat (16), 3-4 administrări pentru morfină sau naloxon subcutanat (11) şi cocaină intraperitoneal (14).

FACTORI COMPORTAMENTALI

Preferinţa/aversiunea pentru compartimentul asociat cu o substanţă este rezultatul discriminării între substanţă şi ser fiziologic. În timpul condiţionării animalul învaţă deosebirile dintre compartimente. Intensitatea răspunsului la condiţionare, preferinţă sau aversiune, se reflectă în creşterea sau scăderea timpului petrecut de animal în prezenţa stimulilor asociaţi administrării substanţei.

Administrarea substanţei după ce animalul a experimentat mediul ce trebuie condiţionat nu induce condiţionare. Este cazul morfinei (9,11), amfetaminei, cocainei (14). Suprapunerea temporală între mediul ce urmează a fi condiţionat (stimul condiţionat) şi substanţă (stimul necondiţionat) apare ca o condiţie obligatorie pentru inducerea condiţionării preferinţei. Răspunsul condiţionat la morfină şi cocaină se păstrează până la 30 de zile (11,14).

Caracteristicile substanţei de a creşte/ reduce memorizarea poate influenţa condiţionarea pentru un compartiment. O substanţă cu proprietăţi amnezice sau administrarea substanţei în arii cerebrale implicate în memorizare poate produce false rezultate negative (17).

Studii anterioare ale colectivului nostru folosind modelul condiţionării preferinţei au demonstrat modificarea preferinţei iniţiale a şobolanilor după administrarea de morfină. Timpul petrecut în compartimentul în care morfina a fost administrată a fost semnificativ mai mare în faza de postcondiţionare faţă de faza de precondiţionare. În contrast, administrarea unui analog de PGE_1 (misoprostol) în acelaşi timp cu morfina nu a modificat preferinţa iniţială a animalului ceea ce demonstrează implicarea acestei prostaglandine în fenomenul de recompensă (356 ± 28,1 sec în pretest la grupul care a primit morfina vs. 462 ± 36,2 sec in posttest la acelaşi grup, respectiv 353,5 ± 39,96 sec în pretestul la grupul care a primit morfină şi misoprostol vs. 394 ± 10,8 sec în posttestul la acest grup). Asocierea cu un derivat de $PGF_{2\alpha}$ (cloprostenol) nu determină modificări semnificative faţă de lotul care a primit numai morfină indicând neimplicarea acestei prostaglandine în condiţionarea la morfină. Cloprostenolul (ca şi misoprostolul) în doză de 50 µg/ kg, administrat singur nu a determinat modificarea preferinţei iniţiale faţă de un anumit compartiment.

Existenţa unor date concordante referitor la influenţa unor substanţe asupra sistemului de recompensă, atât în cercetarea condiţionării preferinţei de loc, cât şi în alte modele de farmacodependenţă indusă experimental, este un argument puternic în favoarea ideii că sistemul de recompensă joacă un rol central în mecanismul producerii farmacodependenţei atât la om, cât şi la animal. Faptul că unele substanţe influenţează diferit modelele de farmacodependenţă experimentală faţă de investigarea prin condiţionarea preferinţei pune problema unor diferenţe între modificările cerebrale induse prin administrări repetate de substanţe care dau farmacodependenţă comparativ cu stimularea mai fiziologică din cadrul utilizării metodei condiţionării preferinţei (cu diferitele ei variante).

Considerăm condiţionarea preferenţială ca o valoroasă tehnică experimentală ce lărgeşte posibilitatea explorării mecanismelor cerebrale implicate în comportamentul animal precum şi ale acţiunii unor substanţe active farmacodinamic asupra sistemului de recompensă (reward system).

BIBLIOGRAFIE

1. Mucha RF, vander Kooy D, O'Shaughnessy M, Bucenieks P. Drug reinforcement studied by the use of place conditioning in rat. *Brain Res* 1982 ; 243 : 91-105.
2. Suzuki T, Yoshiike M, Funada M, Mizoguchi H, Kamei J, Misawa M. Effect of cyclosporine A on the morphine-induced place preference. *Neurosci Lett* 1993 ; 160 (2) : 159-162.

3. Tzschentke TM. Measuring reward with the conditioned place preference paradigm : a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Prog Neurobiol* 1998 ; 56 : 613-672.
4. Spragg SDS. Morphine addiction in chimpanzees. *Comp Psychol Monogr* 1940 ; 15 : 1-132.
5. Beach HD. Morphine addiction in rats. *Can J Psychol.* 1957 ; 11 : 104-112.
6. Rossi NA, Reid LD. Affective states associated with morphine injections. *Physiol Psychol* 1976 ; 4 : 269-274.
7. Schechter MD, Calcagnetti DJ. Trends in place preference conditioning with a cross-indexed bibliography : 1957-1991. *Neurosci Biobehav Rev* 1993 ; 17 : 21-41.
8. Carr GD, Fibiger HC, Phillips AG. Conditioned place preference as a measure of drug reward. In : Liebman JM, Cooper SJ eds. *The Neuropharmacological Basis of Reward.* Oxford : Clarendon Press, 1989, 264-319.
9. Bardo MT, Miller J, Neisewander JL. Conditioned place preference with morphine : the effect of extinction training on the reinforcing CR. *Pharmacol Biochem Behav* 1984 ; 21 : 545-549.
10. Blander A, Hunt T, Blair R, Amit Z. Conditioned place preference : An evaluation of morphine's positive reinforcing properties. *Psychopharmacol* 1984 ; 84 : 124-127.
11. Mucha RF, Iversen SD. Reinforcing properties of morphine and naloxone revealed by conditional place preferences : A procedural examination. *Psychopharmacol* 1984 ; 82 : 241-247.
12. Spyraki C, Fibiger HC, Phillips AG. Attenuation of heroin reward in rats by disruption of the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacol* 1983 ; 79 : 278-283.
13. Schenk S, Ellison F, Hunt T, Amit Z. An examination of heroin conditioning in preferred and nonpreferred environments and in differentially housed mature and immature rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1985 ; 22 : 215-220.
14. Nomikos GG, Spyraki C. Cocaine-induced place conditioning : Importance of route of administration and other procedural variables. *Psychopharmacol* 1988 ; 94 : 119-125.
15. Sherman JE, Roberts T, Roskam SE, Holman EW. Temporal properties of the rewarding and aversive effects of amphetamine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1980 ; 13 : 597-599.
16. Isaac WL, Nonneman AJ, Neisewander J, Landers T, Bardo MT. Prefrontal cortex lesions differentially disrupt cocaine-reinforced conditioned place preference but not conditioned taste aversion. *Behav Neurosci* 1989 ; 103 (2) : 345-355.
17. White NM, Carr GD. The conditioned place preference is affected by two independent reinforcement processes. *Pharmacol Biochem Behav* 1985 ; 23 (1) : 37-42.

NOUTĂŢI

EVALUAREA FARMACOCINETICĂ ŞI FARMACODINAMICĂ A TRATAMENTELOR ANTIMICROBIENE ALE INFECŢIILOR ORO-FACIALE ODONTOGENE

Studiul a analizat literatura de specialitate pentru a evalua concentraţiile inhibitorii minime şi parametrii farmacocinetici ai agenţilor antimicrobieni utilizaţi în tratamentul infecţiilor oro-faciale odontogene. Rezultatele au indicat că doar clindamicina şi asocierea amoxicilinei cu acidul clavulanic sunt eficiente în mod corespunzător împotriva celor mai frecvente bacterii izolate în cazul infecţiilor odontogene, în timp ce metronidazolul atinge indicii necesari doar în cazul anaerobilor. Aceste date ar trebui confirmate prin studii clinice de evaluare a indicilor farmacocinetici şi farmacodinamici în ţesutul infectat, pentru a stabili cele mai eficiente scheme terapeutice antimicrobiene în infecţiile oro-faciale odontogene (Isla A, Canut A, Gascon AR, Labora A, Ardanza-Trevijano B, Solinis MA, Pedraz JL. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of antimicrobial treatments of orofacial odontogenic infections. *Clin Pharmacokinet* 2005 ; 44 (3) : 305-316.)

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR ARTICOLE ORIGINALE

MORTALITATEA ÎNTR-UN SPITAL JUDEŢEAN - INDICATOR DE EVALUARE A EFICIENŢEI

Odetta Duma
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Sănătate Publică şi Management

MORTALITY IN A DISTRICT HOSPITAL - AN INDICATOR FOR EFFICIENCY EVALUATION (Abstract): The paper presents mortality in surgical units of a second referral hospital from Galaţi. During 2003 year there have been recorded 190 deaths, most of them being reported by neurosurgery department (132). Hospital mortality varied from 2.8 deaths per 100 inpatients in neurosurgery to 0 deaths in urology and obstetrics-gynecology department. The surgical procedure with the highest number of deaths has been craniotomy (133). The death risk during operation was very low for most of surgical procedures, medium in the first 24 hours and high after 48 hours. **Key words**: HOSPITAL MORTALITY, SECOND REFERRAL HOSPITAL, SURGICAL UNITS, OPERATIVE DEATH

Activitatea unui spital este constituită dintr-un ansamblu de sarcini şi intervenţii care satisfac o nevoie de sănătate a unui individ sau a unui grup. Evaluarea obiectivă a activităţii se realizează cu ajutorul unor indicatori raportaţi de spitale şi care se referă în principal la durata medie de spitalizare, utilizarea paturilor, complicaţiile intra şi postoperatorii, infecţiile nosocomiale şi decesele survenite (1,2). Astfel, mortalitatea spitalicească reprezintă unul din indicatorii de bază privind eficienţa activităţii dintr-un spital, putând fi analizată separat pentru fiecare secţie, cât şi la nivelul întregului spital (3).

MATERIAL ŞI METODĂ

Lucrarea de faţă reprezintă un studiu descriptiv ce constă din analiza deceselor înregistrate în secţiile cu profil chirurgical din Spitalul Judeţean „Sf. Apostol Andrei" Galaţi în cursul anului 2003.

Indicatorii utilizaţi au fost mortalitatea spitalicească în care raportarea s-a făcut la 100 de persoane internate şi respectiv, decesele operatorii calculate la 100 de intervenţii chirurgicale. Au fost consultate datele înregistrate în anul 2003 la Biroul de Statistică al spitalului, registrele de evidenţă, fişele medicale şi anuarele statistice ale Centrului de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală din cadrul Ministerului Sănătăţii şi Familiei (4,5).

Analiza datelor s-a bazat pe compararea datelor din Spitalul Judeţean „Sf. Apostol Andrei" din Galaţi cu cele înregistrate în spitalele de acelaşi rang ierarhic din ţară.

Baza de date s-a realizat în Microsoft Acces din pachetul Microsoft Office, iar prelucrarea datelor s-a făcut cu ajutorul programului EPIINFO 2000.

REZULTATE

Spitalul Judeţean „Sf. Apostol Andrei" din Galaţi are un număr de 1432 de paturi din care 767 paturi în secţii cu profil chirurgical (53,6%) şi 665 în secţii medicale (46,4%). În spital funcţionează un număr

de 31 de secţii (17 medicale şi 14 chirurgicale) care acoperă majoritatea specialităţilor, inclusiv neurochirurgie şi chirurgie cardio-vasculară.

În cursul anului 2003 au fost înregistrate 1279 decese, din care 190 în secţiile cu profil chirurgical, 904 în terapie intensivă (reunind atât cazuri chirurgicale, cât şi nechirurgicale) şi 185 în celelalte secţii medicale.

Spitalul Judeţean „Sf. Apostol Andrei" a avut o mortalitate de 1,70 decese la 100 internări, situându-se astfel sub media de 1,78 decese la 100 internări calculată pentru toate spitalele de rangul II din Galaţi. Secţiile de chirurgie generală au raportat o mortalitate spitalicească de 0,4/100 internări, de aproximativ trei ori mai mare decât în secţiile de medicină internă.

Compararea mortalităţii din secţiile de chirurgie generală cu cea de la medicină internă s-a făcut pe trei niveluri: spitalul investigat; spitalele de rang II din Municipiul Galaţi; spitalele de rang II din toată ţara (tab. I).

Cele mai multe decese s-au produs în secţia' de neurochirurgie (132), după care urmează chirurgie toracică (19), chirurgie plastică şi reparatorie (18), chirurgie generală (15), ORL (4), chirurgie cardio-vasculară (1) şi ortopedie (1). Calcularea indicatorilor de mortalitate spitalicească plasează secţiile într-un clasament asemănător, cu excepţia chirurgiei cardio-vasculare care

TABELUL I

Mortalitatea în secţiile de chirurgie generală şi interne din Spitalul Judeţean „Sf. Apostol Andrei" Galaţi comparativ cu spitalele similare din judeţ şi din ţară

Secţia	Mortalitatea spitalicească (%)		
	Spital Sf. Andrei	Spitale rang II Galaţi	Spitale rang II nivel naţional
Chirurgie generală	0,40	0,23	0,92
Interne	0,16	0,42	1,15

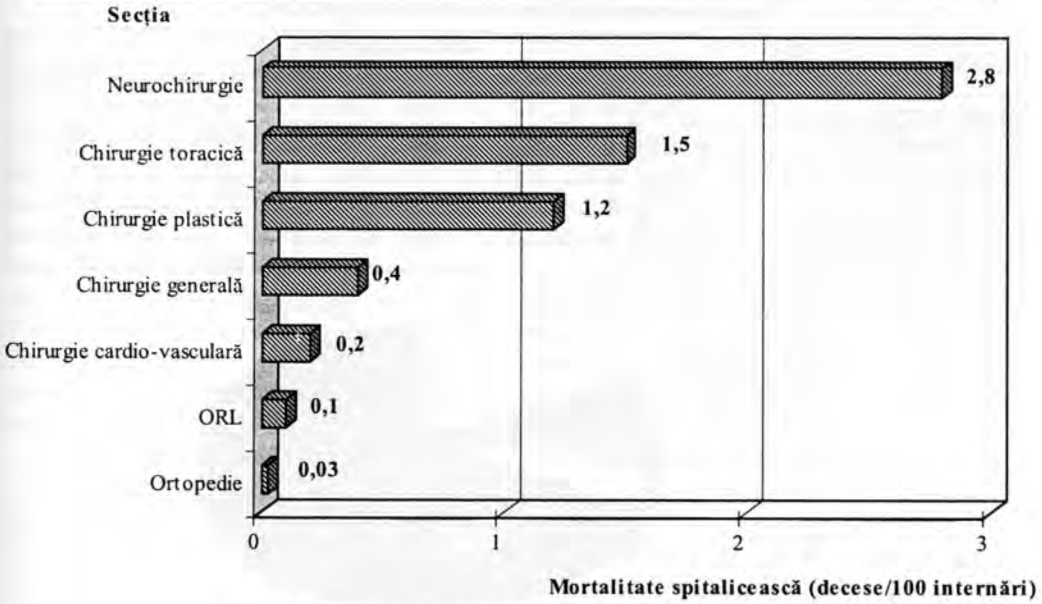


Fig. 1. Mortalitatea spitalicească din secţiile de chirurgie

devansează secţia de ORL şi ortopedie (fig. 1).

În cursul anului 2003, în secţiile de obstetrică-ginecologie, oftalmologie şi urologie nu a fost înregistrat nici un deces, astfel că mortalitatea declarată pentru aceste secţii a fost zero.

Aceste raportări nu includ şi decesele survenite în terapie intensivă. Astfel, deşi mortalitatea pentru secţia de obstetrică-ginecologie a fost declarată zero, în reanimare s-au înregistrat trei decese la femei în urma unor intervenţii chirurgicale în sferă genitală. Aceeaşi situaţie a fost constatată şi pentru cazurile de urologie, unde singurul deces a fost raportat de secţia de terapie intensivă. Schimbarea modului de raportare începând cu anul 2004 a permis ulterior o evaluare realistă şi completă a mortalităţii spitaliceşti pentru fiecare secţie.

În secţiile cu profil chirurgical din Spitalul Judeţean „Sf. Apostol Andrei” Galaţi în cursul anului 2003 s-au practicat un număr total de 32.227 intervenţii chirurgicale, cele mai numeroase fiind în sferă digestivă (4105). Toate aceste intervenţii chirurgicale s-au soldat cu 203 decese, care includ atât decesele survenite în secţiile de chirurgie şi luate în calculul mortalităţii spitaliceşti pentru secţiile respective (190), cât şi cele 13 decese înregistrate în terapie intensivă. După momentul decesului, s-a constatat că un singur deces s-a produs intraoperator, 30 în primele 24 de ore, 59 în intervalul 24-47 de ore şi cele mai multe, respectiv 113 după 48 de ore.

Analiza indicatorului de decese operatorii a evidenţiat o variaţie a valorilor de la 19,53 decese la 100 intervenţii chirurgicale pe sistemul nervos la 0,09 decese la 100 de operaţii în obstetrică-ginecologie (tab. II).

Principalele intervenţii chirurgicale soldate cu decese au fost craniotomia (133 decese) şi respectiv, apendicectomia cu 13 decese (fig. 2).

Calculând decesele operatorii pentru fiecare tip de operaţie, au rezultat valori mari în următoarele cazuri: manipularea intraabdominală a intestinelor (60%); excizia pancreasului (50%); craniotomia (40,7%); piloroplastia (25%) şi colostomia (20%). Deşi în valoare absolută decesele postapendicectomie se plasează pe locul doi după craniotomie, indicatorul deceselor operatorii în acest caz are o valoare foarte mică (0,79%) prin comparaţie cu datele anterior menţionate, explicaţia fiind numărul mare (1646) de apendicectomii practicate.

TABELUL II

Decesele operatorii după momentul înregistrării

Localizarea intervenţiei	**Decese operatorii (%)**				
	Total	Intraoperator	0-23 ore	24-47 ore	? 48 ore
Sistem nervos	19,53	0	3,38	5,43	10,72
Aparat respirator	1,20	0	0	0,24	0,96
Aparat digestiv	1,41	0,02	0,17	0,44	0,78
Aparat urinar	0,28	0	0	0	0,28
Aparat osteo-muscular	0,10	0	0	0	0,10
Organe genitale feminine	0,09	0	0	0,09	0

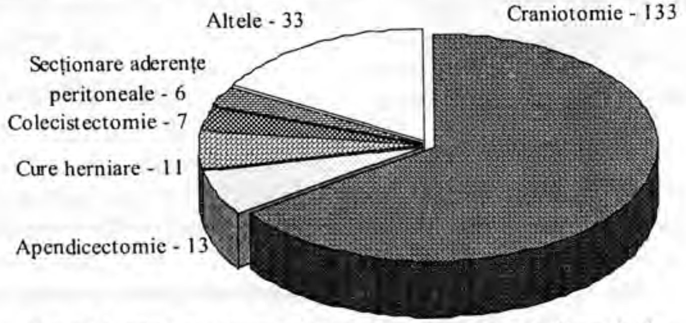


Fig. 2. Distribuţia deceselor după tipul intervenţiei chirurgicale

DISCUŢII

Se remarcă faptul că mortalitatea înregistrată în secţiile de chirurgie generală din Spitalul Judeţean „Sf. Apostol Andrei” a depăşit cea înregistrată la nivel de judeţ în spitalele cu acelaşi grad ierarhic, fiind însă de aproximativ 2 ori mai mică faţă de media pe ţară pentru aceeaşi categorie de spitale.

În interpretarea acestor indicatori trebuie avut în vedere faptul că în cazul spitalului investigat, decesele menţionate se referă doar la cele survenite strict în secţiile respective şi nu includ cazurile transferate şi care au decedat în terapie intensivă.

Începând cu anul 2004, prin noua modalitate de finanţare bazată pe grupuri diagnostice similare (Diagnosis Related Groups) introdusă în Spitalul Judeţean „Sf. Apostol Andrei”, terapia intensivă nu mai apare ca secţie de sine stătătoare pentru că pacienţii care au primit îngrijiri aici sunt externaţi din secţia unde s-a făcut internarea iniţial (neurochirurgie, de exemplu). Ei ajung în reanimare prin transfer de la o secţie a spitalului, apoi sunt trimişi înapoi în aceeaşi secţie sau în alta în vederea externării. În felul acesta, decesele care apar în terapie intensivă vor fi raportate de secţia de la care au fost transferaţi (6).

Mortalitatea de 2,8 la 100 internări din secţia de neurochirurgie a Spitalului Judeţean „Sf. Apostol Andrei” din Galaţi a fost sub nivelul celei înregistrate în majoritatea spitalelor judeţene sau universitare din ţară (Cluj - 5,74%; Târgu Mureş - 4,84%; Timişoara - 5,99%; Bucureşti - 9,56%; 3,31% şi respectiv 1,90%). În acelaşi timp trebuie menţionat faptul că în centrele anterior menţionate numărul intervenţiilor de neurochirurgie şi gradul de dificultate al acestora este mult mai mare.

Indiferent de aparatul sau sistemul supus intervenţiei chirurgicale, indicatorul deceselor operatorii raportat la 100 de intervenţii chirurgicale a evidenţiat un risc minim de deces intraoperator. În cazul operaţiilor pe sistemul nervos a fost constatat un risc mediu în primele 47 de ore şi respectiv un risc mare după primele 48 de ore.

CONCLUZII

În cursul anului 2003 în secţiile cu profil chirurgical din Spitalul Judeţean „Sf. Apostol Andrei” Galaţi a fost înregistrat un număr de 190 decese. Mortalitatea înregistrată în secţiile de chirurgie generală din Spitalul Judeţean Galaţi a fost de aproximativ 2 ori mai mică faţă de media pe ţară pentru aceeaşi categorie de spitale.

Analiza indicatorilor de mortalitate pe secţii evidenţiază faptul că cele mai mari valori s-au înregistrat în specialităţile neurochirurgie cu 2,8 decese la 100 internări, chirurgie toracică şi chirurgie plastică cu 1,5 şi respectiv 1,2 decese la 100 internări. Mortalitatea din secţia de neurochirurgie a spitalului investigat s-a plasat sub nivelul celei înregistrate în majoritatea spitalelor judeţene şi universitare din ţară.

Deşi în valoare absolută cele mai multe decese s-au constatat în cazul craniotomiilor (133), indicatorul deceselor operatorii arată că pe primele locuri se situează: manipularea intraabdominală a intestinelor (60%); excizia de pancreas (50%); craniotomia (40,7%); piloroplastia (25%); colostomia (20%).

Analiza deceselor după momentul producerii evidenţiază un risc minim intraoperator şi în primele 24 de ore şi care creşte după 48 de ore. Aceste date impun o monitorizare şi evaluare postoperatorie mai atentă a pacienţilor supuşi intervenţiilor chirurgicale pentru a reduce numărul deceselor de acest tip.

BIBLIOGRAFIE

1. Montoya-Aguilar C. *Measuring the performance of hospitals and health centres*. Geneva : WHO, WHO/SHS/DHS/94.2, 1994.
2. Barnum H, Kutzin J. *Public hospitals in developing countries : resource use, cost, financing*. Baltimore : John Hopkins University Press, 1993.
3. *** *A Review of Determinants of Hospital Performance*. Geneva : Report of the WHO Hospital Advisory Group Meeting, 11-15 April 1994.
4. *** *Utilizarea paturilor, durata medie de spitalizare, rulajul bolnavilor, mortalitatea şi cheltuielile bugetare în spitale în anul 2002*. Bucureşti : Centrul de Calcul, Statistică Sanitară şi Documentare Medicală, Ministerul Sănătăţii şi Familiei, 2003.
5. *** *Anuar de statistică sanitară 2003*. Bucureşti : Centrul de CalculStatistică Sanitară şi Documentare Medicală, Ministerul Sănătăţii şi Familiei, 2004.
6. Radu PC. Sistemul grupelor de diagnostice - instrument al politicilor de sănătate. *Management în sănătate* 2001 ; 3 : 26-29.

NOUTĂŢI

SCREENING PENTRU CANCER MAMAR PRIN REZONANŢĂ MAGNETICĂ ŞI MAMOGRAFIE

Este cunocut faptul că femeile sunt predispuse în mod genetic la apariţia cancerului de sân de la vârste tinere, când ţesutul mamar dens diminuează sensibilitatea unei mamografii cu raze X. Autorii acestui studiu prospectiv multicentric şi-au propus să compare această metodă de screening cu imagistica prin rezonanţa magnetică (varianta cu contrast paramagnetic). În studiu au fost incluse 649 de femei cu vârste cuprinse între 35 şi 49 de ani, cu antecedente familiale de cancer mamar sau cu mutaţii ale genelor *BRCA1*, *BRCA2* sau *TP53*, provenind din 22 de oraşe din Marea Britanie. Evaluarea a fost realizată anual, timp de 2-7 ani. Dintre persoanele supuse screening-ului, 35 au fost diagnosticate cu neoplazie mamară, respectiv 19 doar prin IRM, 6 prin mamografie, 8 prin ambele metode şi 2 prin alte metode. Sensibilitatea a fost semnificativ mai mare pentru IRM cu contrast (77%, 95% CI 60-90) decât pentru mamografie (40%, 24-58 ; p=0·01) respectiv a fost de 94% (81-99) când ambele metode au fost folosite. Specificitatea a fost de 93% (92-95) pentru mamografie, de 81% (80-83) pentru IRM cu contrast (p<0·0001) şi de 77% (75-79) când au fost asociate ambele metode. Diferenţele dintre sensibilităţile celor două metode au fost mai evidente în cazul celor 13 persoane purtătoare ale genei *BRCA1* (92% *vs* 23%, p=0·004). Coordonatorul studiului afirmă că IRM cu contrast este o metodă mai sensibilă decât mamografia, în condiţiile în care ambele metode au un nivel de specificitate acceptabil. În ciuda unei proporţii mari de cancere de gradul 3, tumorile au fost în general de volum redus şi doar în câteva cazuri s-a depistat invazia ganglionară. Concluzia este că în grupurile cu risc crescut, asocierea celor două metode de screening poate detecta cele mai multe cazuri de neoplazii mamare (Leach MO et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer : a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005 ; 365 : 1769-1778S).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

ALIMENTAŢIA LA COPIII PREŞCOLARI DIN BĂILE HERCULANE

Cristina Petrescu, Cristina Livia Avram, Oana Suciu, Delia Cheptănariu, T.R. Olariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Victor Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
Disciplina de Igienă

FEEDING IN PRESCHOOL CHILDREN FROM BĂILE-HERCULANE (Abstract) : In the effected study we investigated the feeding quality in Baile-Herculane, during the period 2003-2004. The study was realised in two samples consisted in 659 preschool children (55% girls and 45% boys) and 359 children (65% girls and 35% boys) respectively, homogenous and statistical representative. The method consisted in feeding investigation using based on food lists consulting, effected 2 times in a year, in the winter season (November) and in the spring season (April). The inquiry period was 10 days consequently, in each season. We had established the nutritive value of feeding ration in the two months (November and April), counted the average of the nutritive ration for the both investigated periods and compared them with nutritional necessity established for the same age group. We investigated the menu structure and diversity. In the first period of feeding investigation (November 2000) we established a decreased intake of foods which determine a small intake of calories, proteins, minerals and vitamins under the nutritional necessities. In April the nutritive value of the consumed food was less than in November. The decreased consumption of milk, cheese, eggs, vegetables and fruits determined a less intake of calories, fats, minerals and vitamins than nutritional necessities. The increased intake of bread, cereals and meat caused increased values of carbohydrates, vitamin B1 and iron. The menu was divided in two meals and a snake (breakfast -15%, snake - 15%, lunch 50%). The menu diversity and courses' succesion were in with the hygienic-sanitation rules. **Key words** : PRESCHOOL CHILDREN, RATIONAL FEEDING, FOOD INQUIRY

Stomacul copiilor preşcolari are o capacitate redusă, însă numărul glandelor gastrice creşte cu vârsta. În alimentaţia copilului preşcolar se impune fragmentarea meselor şi organizarea unui regim alimentar care să nu ducă la tulburări de digestie. Intestinul subţire, ca şi cel gros au o mucoasă fină, cu posibilităţi de absorbţie crescută. Dezvoltarea somatică la copiii preşcolari este influenţată de condiţiile generale de viaţă ale acestora, unde alimentaţia sănătoasă ocupă un loc deosebit (1).

Însemnătatea alimentaţiei pentru sănătate, în general şi pentru dezvoltarea organismului, în special este lesne de înţeles, dacă se ţine seama de faptul că la baza activităţii vitale se află metabolismul. În perioada de dezvoltare metabolismul este mai intens fiind dominantă componenta sa anabolică (asimilaţia) adică procesele de sinteză, prin care se asigură construirea materialului viu necesar creşterii şi diferenţierii. Tot prin alimente organismul îşi procură substanţele energetice (2).

Normele igienice de bază sunt aceleaşi pentru toate formele de alimentaţie, iar obiectivul în toate cazurile constă în asigurarea unei alimentaţii corespunzătoare din punct de vedere igienic. Alimentaţia colectivă din instituţiile de copii şi tineri trebuie să îndeplinească anumite condiţii din punct de vedere cantitativ şi calitativ.

în cantinele şcolare şi celelalte unităţi de alimentaţie pentru copii şi tineri, în vederea eliminării riscurilor supra- şi subalimentaţiei, trebuie să se asigure un regim alimentar în aşa fel stabilit încât să favorizeze o bună şi echilibrată dezvoltare somato-psihică şi să contribuie la promovarea sănătăţii consumatorilor. Necesităţile nutriţionale zilnice sunt în raport cu sexul şi vârsta. De asemenea, ele diferă şi în funcţie de durata şi intensitatea efortului depus (3).

Pentru a şti dacă alimentaţia dintr-o colectivitate este în concordanţă sau nu cu cerinţele igienice, dacă satisface cantitativ şi calitativ necesităţile nutriţionale ale organismului în raport cu vârsta, sexul, activitatea şi diferitele cerinţe impuse de ambianţă, regimul alimentar trebuie să fie controlat şi supus unei analize periodice (4).

MATERIAL ŞI METODĂ

Prin studiul efectuat am urmărit evaluarea alimentaţiei la copiii preşcolari din Băile-Herculane, în perioada 2003-2004. Obiectivele studiului realizat au fost: stabilirea valorii nutritive a raţiei medii zilnice la copiii preşcolari în lunile noiembrie 2003 şi aprilie 2004, compararea acestora cu necesităţile nutriţionale, compararea mediei valorii nutritive a raţiilor medii zilnice între cele cele două perioade investigate şi pentru cele două perioade investigate cu necesităţile nutriţionale, la această grupă de vârstă. Studiul a constat în folosirea anchetei alimentare bazată pe consultarea listelor de alimente, efectuată de două ori pe an, în perioada de iarnă (noiembrie) şi în perioada de primăvară (aprilie). Durata anchetei în fiecare sezon a fost de 10 zile consecutive. Studiul a fost efectuat pe două eşantioane formate din 695 de copii preşcolari (55% fete şi 45% băieţi) primul eşantion şi 359 de copii (65% fete şi 35% băieţi) al doilea eşantion, omogene şi reprezentative statistic. Tehnicile de lucru au constat în extragerea din evidenţa scriptică a cantităţilor de produse alimentare utilizate, notarea zilnică a numărului de consumatori, notarea meniurilor pentru mesele servite, totalizarea cantităţilor scoase din magazie cu scăderea părţii necomestibile a produselor alimentare, calcularea conţinutului în calori, trofine, minerale şi vitamine, calcularea consumului mediu pe zi persoană, compararea cu necesităţile nutriţionale prevăzute în tabele (5).

REZULTATE

VALOAREA NUTRITIVĂ A RAŢIEI MEDII ZILNICE ÎN LUNA NOIEMBRIE

În luna noiembrie *raţia medie zilnică* urmărită pe grupe de alimente s-a caracterizat prin consumul unor cantităţi mai mici de lapte (94 ml faţă de 480 ml necesar), fructe (100 g faţă de 160 g necesar), ouă (13 g faţă de 24 g necesar). S-a constatat un consum excesiv de pâine (149 g faţă de 104 g necesar), cartofi (116 g faţă de 104 g necesar), derivate de cereale (57 g faţă de 40 g necesar), margarină (21 g faţă de 16 g necesar). Totalul raţiei medii zilnice (846 g alimente/zi/ persoană) a fost cu mult sub nivelul necesarului (1220 g alimente/zi/ persoană) (tab. I).

Aceste abateri de la valorile standard pot determina dezechilibre importante ale metabolismului copiilor preşcolari dacă nu vor fi corectate în timp util. Aportul mare de făinoase, cartofi şi grăsimi vegetale consumate timp îndelungat ar putea duce la obezitate, anemie, iar mai târziu la afecţiuni cardio-vasculare, renale, endocrine. Aportul scăzut de lapte determină un deficit de calciu, şi deoarece apare în perioada de creştere poate să ducă la subdezvoltare staturo-ponderală, anemie, rahitism, tulburări de adaptare la efort, iar mai târziu în perioada şcolară la incapacitate de memorare, diminuarea atenţiei şi reducerea randamentului şcolar.

Valoarea nutritivă a raţiei medii zilnice (1557 calorii/zi/persoană) a fost uşor scăzut faţă de necesităţile nutriţionale (1643 calorii/zi/persoană). Aportul *caloric* urmărit pe grupe de alimente a fost *scăzut* prin consumul de lapte (63 calorii faţă de 321 calorii necesar), fructe (62 calorii faţă de 116 calorii necesar), carne (117 calorii faţă de 141 calorii necesar), ouă (22 calorii faţă de 41 calorii necesar), alte legume (51 calorii faţă de 69 calorii necesar) şi *crescut* prin consumul de pâine (421 calorii faţă de 293 calorii necesar), derivate de cereale (202 calorii faţă de 141 calorii necesar), ulei (160 calorii faţă de 111 calorii necesar), margarină (165 calorii faţă de 122 calorii necesar), legume uscate (17 calorii faţă de 12 calorii necesar) (tab. II).

Aportul de *proteine* urmărit pe grupe de alimente a fost *crescut* prin consumul de pâine (15 g faţă de 10 g necesar), derivate de cereale (5,5 g faţă de 3,9 g necesar), legume uscate (1,3 g faţă de 0,9 g necesar) şi *scăzut* prin consumul de lapte (3 g faţă de

TABELUL I

Valoarea nutritivă cantitativă şi necesităţile nutriţionale ale raţiei medii zilnice

Raţia medie zilnică pe grupe de alimente	Valoare nutritivă (g/zi/persoană)	Necesităţi nutriţionale (g/zi/persoană)
Lapte	94	480
Brânză	18	20
Carne	66	64
Ouă	13	24
Margarină	21	16
Ulei	17	12
Pâine	149	104
Derivate de cereale	57	40
Legume uscate	5	4
Cartofi	116	104
Alte legume	152	160
Fructe	100	160
Zahăr	33	32
Total	846	1220

TABELUL II

Valoarea calorică şi necesităţile nutriţionale ale raţiei medii zilnice

Raţia medie zilnică pe grupe de alimente	Valoare nutritivă (g/zi/persoană)	Necesităţi nutriţionale (g/zi/persoană)
Lapte	63	321
Brânză	45	48
Carne	117	141
Ouă	22	41
Margarină	160	111
Ulei	165	122
Pâine	421	293
Derivate de cereale	202	141
Legume uscate	17	12
Cartofi	88	92
Alte legume	51	69
Fructe	62	116
Zahăr	138	131
Total	1557	1643

TABELUL III

Valoarea nutritivă (proteine, lipide, glucide) şi necesarul zilnic

Raţia medie zilnică pe grupe de alimente	Valoare nutritivă (g/pers/zi)			Necesităţi nutriţionale (g/pers/zi)		
	Proteine	Lipide	Glucide	Proteine	Lipide	Glucide
Lapte	3	3	4	16	17	23
Brânză	3	3	0.1	3	3	0.2
Carne	12.6	8	0.03	11.6	10	0.14
Ouă	1.8	1.5	0.07	3.3	2.8	0.14
Margarină	0.1	17	0	0.08	13	0
Ulei	0	17	0	0	11	0
Pâine	15	2.9	80	10	2	56
Derivate de cereale	5.5	2	38	3.9	1.16	29
Legume uscate	1.3	0.09	2.7	0.9	0.06	1.8
Cartofi	2	0.2	22	2	0.2	19
Alte legume	2	0.3	11	2	3.3	12
Fructe	0.3	0.3	15	0.5	0.3	27
Zahăr	0.3	0	33	0.3	0	31
Total	46.9	55.2	205	53	63	199

16 g necesar), ouă (1,8 g faţă de 3,3 g necesar), fructe (0,3 g faţă de 0,5 g necesar). De asemenea, s-a asigurat un aport corespunzător de proteine printr-un consum adecvat de carne (12,6 g faţă de 11,6 g necesar). Au fost utilizate îndeosebi proteine de calitatea a doua (legume uscate şi cereale) şi proteine de calitatea întâi (carne) cu specificarea deficitului de aport al celor din urmă prin celelalte produse (lapte, ouă). Aportul total de proteine (46,9 g/zi/persoană) a fost scăzut faţă de necesar (53,58 g/zi/persoană).

Raţia medie zilnică urmărită pe grupe de alimente s-a caracterizat printr-un aport *lipidic scăzut* prin consumul de lapte (3 g faţă de 17 g necesar), alte legume (0,3 g faţă de 3,3 g necesar), ouă (1,5 g faţă de 2,8 g necesar) şi un aport *crescut* prin consum de ulei (17 g faţă de 11 g necesar), margarină (17 g faţă de 13 g necesar), derivate de cereale (2 g faţă de 1,16 g necesar), pâine (2,9 g faţă de 2 g necesar), legume uscate (0,09 g faţă de 0,06 g necesar). S-a constatat un aport crescut de lipide prin consumul alimentelor de origine vegetală. Aportul total de lipide (55,29 g/zi/persoană) a fost însă scăzut faţă de necesar (63,82 g/zi/persoană).

Raţia medie zilnică de *glucide* s-a caracterizat printr-un consum *scăzut* de lapte (4 g faţă de 23 g necesar), fructe (15 g faţă de 27 g necesar), alte legume (11 g faţă de 23 g necesar), carne (0,03 g faţă de 0,14 g necesar), ouă (0,07 g faţă de 0,14 g necesar) şi prin consum *crescut* de pâine (80g faţă de 56 g necesar), derivate de cereale (38 g faţă de 29 g necesar), zahăr (33 g faţă de 31 g necesar). Aportul total de glucide a fost *crescut* (205,86 *g/zi/persoană*) faţă de necesar (199,28 calorii/zi/persoană) şi a fost asigurat în special prin consumul pâinii şi derivatelor de cereale (tab. III).

TABELUL IV

Aportul de calciu, fier, fosfor şi necesarul nutriţional

Raţia medie zilnică pe grupe de alimente	Valoare nutritivă (mg/pers/zi)			Necesităţi nutriţionale (mg/pers/zi)		
	Calciu	Fier	Fosfor	Calciu	Fier	Fosfor
Lapte	118	0.04	85	600	0.24	432
Brânză	93	0.11	74	100	0.12	80
Carne	4	1	93	3	0.7	66
Ouă	7	0.3	28	14	0.6	52
Pâine	41	3	298	12	1	124
Derivate de cereale	12	0.8	82	8	0.6	60
Legume uscate	3	0.3	23	2	0.2	16
Cartofi	17	1.1	63	15	1	57
Alte legume	83	1	87	80	2	124
Fructe	16	0.4	12	30	0.4	17
Zahăr	0	0	0	0	0	0
Total	400	10	850	868	8	1030

Raţia medie zilnică s-a caracterizat printr-un aport scăzut de *calciu* şi *fosfor* prin consumul scăzut de lapte (118 mg faţă de 600 mg necesar calciu şi 85 mg faţă de 432 mg necesar fosfor), ouă (7 mg faţă de 14 mg necesar calciu şi 28 mg faţă de 52 mg necesar fosfor), fructe (16 mg faţă de 30 mg necesar calciu şi 12 mg faţă de 17 mg necesar fosfor) şi *crescut* prin consumul excesiv de pâine (41 mg faţă de 12 mg necesar calciu şi 298 mg faţă de 124 mg necesar fosfor), derivate de cereale (12 mg faţă de 8 mg necesar calciu şi 82 mg faţă de 60 mg necesar fosfor), legume uscate (3,4 mg faţă de 2,4 mg necesar calciu şi 23 mg faţă de 16 mg necesar fosfor), cartofi (17 mg faţă de 15 mg necesar calciu şi 63 mg faţă de 57 mg necesar fosfor). Este interesant faptul că prin consumul de alte legume s-a asigurat un aport uşor crescut de calciu (83 mg faţă de 80 mg necesar) şi uşor scăzut de fosfor (87 mg faţă de 124 mg necesar).

Aportul de *fier* a fost *crescut* prin consum de carne (1,12 mg faţă de 0,7 mg necesar), pâine (3,7 mg faţă de 1,5 mg necesar), derivate de cereale (0,8 mg faţă de 0,6 mg necesar) şi *scăzut* prin consum de lapte (0,04 mg faţă de 0,2 mg necesar), ouă (0,3 mg faţă de 0,6 mg necesar), alte legume (1,9 mg faţă de 2,4 mg necesar). Aportul total de fier (10,17 mg/zi/persoană) la copiii preşcolari, a fost mai mare faţă de necesar (8,4 mg/zi/persoană) în luna noiembrie (tab. IV).

Vitaminele liposolubile (A şi D) din cadrul raţiei medii zilnice urmărită pe grupe de alimente s-au caracterizat printr-un aport *scăzut* prin consum de lapte (142 ui faţă de 720 ui necesar de vitamină A ; 3,3 ui faţă de 16,8 ui necesar vitamină D), brânză (224 ui faţă de 240 ui necesar vitamină A ; 5,6 ui faţă de 6 ui vitamină D) şi *crescut* prin consum de carne (40 ui faţă de 32 ui necesar vitamină A ; 3,05 ui faţă de 1,6 ui necesar vitamină D), ouă (261 ui faţă de 240 ui necesar vitamină A ; 13 ui faţă de 12 ui necesar vitamină D). S-a constatat un aport total scăzut de vitamină A (669 ui faţă de 1232 ui necesar) şi de vitamină D (25 ui faţă de 36 ui necesar) (tab. V).

Vitaminele hidrosolubile s-au caracterizat printr-un aport scăzut prin consum de lapte (0,042 mg faţă de 0,216 mg necesar vitamină B1 ; 0,189 mg faţă de 0,960 mg necesar vitamină B2 ; 0,18 mg faţă de 0,96 mg necesar vitamină PP ; 1,8 mg faţă de 9,6 mg necesar vitamină C), alte legume (0,149 mg faţă de 0,183 mg necesar vitamină B1 ; 0,129 mg faţă de 0,136 mg necesar vitamină B2 ; 51 mg faţă de 58 mg necesar vitamină C), fructe (0,048 faţă de 0,056 mg necesar vitamină B1 ; 0,032 mg faţă de 0,037 mg necesar vitamină B2 ; 0,7 mg faţă de 3,3 mg necesar vitamină PP ; 14,5 mg faţă de 29,3 mg necesar vitamină C) şi *crescute* prin consum de carne (0,357 mg faţă de 0,224 mg necesar vitamină B1 ; 0,118 mg faţă de 0,089 mg necesar vitamină B2 ; 3,8 faţă de 3 mg necesar de vitamină PP ; 0,66 mg faţă de 0,60 mg necesar vitamină C), pâine (0,373 mg faţă de 0,104 mg necesar vitamină B1 ; 0,224 faţă de 0,052 necesar vitamină B2 ; 2,9 mg faţă de 1,04 mg necesar vitamină PP), derivate de cereale (0,088 mg faţă de 0,064 mg necesar vitamină B1 ; 0,046 faţă de 0,035 necesar

TABELUL V

Vitaminele liposolubile, valoare nutritivă şi necesităţi nutriţionale

Raţia medie zilnică pe grupe de alimente	Valoare nutritivă		Necesităţi nutriţionale	
	Vit. A ui	Vit. D ui	Vit. A ui	Vit. D ui
Lapte	142	3.3	720	16.8
Brânză	224	5.6	240	6
Carne	40	3.05	32	1.6
Ouă	261	13	240	12
Total	669	25	1232	36

TABELUL VI

Vitamine hidrosolubile, valoare nutritivă şi necesităţi nutriţionale

Raţia medie zilnică pe grupe de alimente	Valoare nutritivă (mg/pers/zi)				Necesităţi nutriţionale (mg/pers/zi)			
	B1	B2	PP	C	B1	B2	PP	C
Lapte	0.042	0.189	0.189	1.8	0.216	0.960	0.96	9.6
Brânză	0.009	0.074	1.4	0.9	0.010	0.080	0.3	0.2
Carne	0.357	0.118	3.8	0.66	0.224	0.089	3	0.6
Ouă	0.015	0.047	0.02	0	0.014	0.043	0.02	0
Pâine	0.373	0.224	2.9	0	0.104	0.052	1.04	0
Derivate de cereale	0.088	0.046	3.7	0	0.064	0.035	0.5	0
Legume uscate	0.031	0.014	0.14	0	0.022	0.10	0.1	0
Cartofi	0.139	0.116	1.7	16	0.124	0.104	1.5	14
Alte legume	0.149	0.120	0.6	51	0.183	0.136	0.6	58
Fructe	0.048	0.032	0.7	14.5	0.056	0.037	3.3	29.3
Total	1.256	0.985	12.6	85.8	1.019	1.547	11.6	172.4

vitamină B2 ; 3,7 mg faţă de 0,5 mg necesar vitamină PP), legume uscate (0,032 mg faţă de 0,022 mg necesar vitamină B1 ; 0,014 faţă de 0,010 vitamină B2 ; 0,14 faţă de 0,1 mg necesar vitamină PP), cartofi (0,139 faţă de 0,124 necesar vitamină B1 ; 0,116 faţă de 0,104 mg necesar vitamină B2 ; 1,7 mg faţă de 1,5 mg necesar vitamină PP ; 16 mg faţă de 14 mg vitamină C). S-a constatat un aport total *crescut* de vitamină B1 (1,2 mg faţă de 1 mg necesar), vitamină PP (12,6 mg faţă de 11,6 mg necesar) şi *scăzut* de vitamină B2 (0,9 mg faţă de 1,5 mg necesar) şi vitamină C (85 mg faţă de 172 mg necesar) (tab. VI).

VALOAREA NUTRITIVĂ A RAŢIEI MEDII ZILNICE ÎN LUNA APRILIE

În cea de a doua perioadă a anchetei alimentare, efectuată în luna aprilie, rezultatele obţinute au fost similare lunii noiembrie cu precizarea că valoarea nutritivă a alimentelor consumate în luna aprilie a fost mai scăzută faţă de luna noiembrie (6).

Urmărind raţia medie zilnică pentru cele două perioade luate în studiu la copiii preşcolari s-a constatat o creştere cantitativă şi nutriţională în perioada rece a anului (luna noiembrie) asigurându-se un aport caloric (1557 cal/zi/persoană), proteic (49 g/zi/persoană), glucidic (205 g/zi/persoană), lipidic (57 g/zi/persoană) uşor crescut faţă de perioada caldă a anului - luna aprilie (aport caloric – 1469 cal/zi/persoană, proteic – 46 g/zi/persoană, glucidic – 199 g/zi/persoană, lipidic – 55 g/zi/persoană).

De asemenea, în luna noiembrie s-a constatat un aport *uşor crescut* de fosfor (850 mg/zi/persoană), fier (10 mg/zi/persoană), vitamină A (669 ui/zi/persoană) şi vitamină B1 (1,25 mg/zi/persoană) faţă de luna aprilie (fosfor – 687 mg/zi/persoană, fier – 9 mg/zi/persoană, vitamină A – 653 ui/zi/persoană, vitamină B1 – 1 mg/zi/persoană). Aportul de calciu (400 mg/zi/persoană), vitamină D (25 mg/zi/persoană) şi vitamină C (85 mg/zi/persoană) a fost *uşor scăzut* faţă de luna aprilie (calciu – 416 mg/zi/persoană, vitamina D – 26 ui/zi/persoană, vitamina C – 88 mg/zi/persoană) (tab. VII).

TABELUL VII

Valorile nutritive ale raţiei medii zilnice pentru cele două perioade de anchetă

Raţia medie zilnică pe grupe de alimente	Valoare nutritivă pentru luna noiembrie	Valoare nutritivă pentru luna aprilie
Cantitate (g/zi/persoană)	846	831
Calorii (cal/zi/persoană)	1557	1469
Proteine (g/zi/persoană)	49	46
Lipide (g/zi/persoană)	57	55
Glucide (g/zi/persoană)	205	199
Calciu (mg/zi/persoană)	400	416
Fosfor (mg/zi/persoană)	850	687
Fier (mg/zi/persoană)	10	9
Vitamina A (ui/zi/persoană)	669	653
Vitamina D (ui/zi/persoană)	25	26
Vitamina B1 (mg/zi/persoană)	1.25	1
Vitamina B2 (mg/zi/persoană)	0.98	0.77
Vitamina PP (mg/zi/persoană)	12	8
Vitamina C (mg/zi/persoană)	95	88

TABELUL VIII

Media valorii nutritive a raţiilor medii zilnice pentru cele două perioade de anchetă şi necesităţile nutriţionale

Raţia medie zilnică pe grupe de alimente	Valoarea nutritivă medie	Necesităţi nutriţionale
Cantitate (g/zi/persoană)	838.5	1220
Calorii (cal/zi/persoană)	1513	1650
Proteine (g/zi/persoană)	47.5	55.5
Lipide (g/zi/persoană)	56	65.5
Glucide (g/zi/persoană)	202	199
Calciu (mg/zi/persoană)	408	908.5
Fosfor (mg/zi/persoană)	768.5	1056
Fier (mg/zi/persoană)	9.5	8.5
Vitamina A (ui/zi/persoană)	661	1231.5
Vitamina D (ui/zi/persoană)	25.5	36
Vitamina B1 (mg/zi/persoană)	1.12	1.01
Vitamina B2 (mg/zi/persoană)	0.8	1.5
Vitamina PP (mg/zi/persoană)	10	9
Vitamina C (mg/zi/persoană)	86.5	156

COMPARAREA MEDIEI VALORILOR NUTRITIVE PENTRU CELE DOUĂ LUNI INVESTIGATE CU NECESITĂŢILE NUTRIŢIONALE

Prin calculul mediei raţiilor zilnice pentru cele două perioade de anchetă şi comparând-o cu media necesarului s-a constatat un deficit cantitativ al aportului de alimente (838,5 g/zi/persoană faţă de 1220 g/zi/persoană necesar), un deficit caloric (1513 cal/zi/persoană faţă de 1650 cal/zi/persoană necesar), proteic (47 g/zi/persoană faţă de 55 g/zi/persoană necesar), lipidic (56 g/zi/persoană faţă de 65 g/zi/persoană necesar) de calciu (408 mg/zi/persoană faţă de 908 mg/zi/persoană necesar), de fosfor (768 mg/zi/persoană faţă de 1056 mg/zi/persoană necesar), de vitamină A (661 ui/zi/persoană față de 1231 ui/zi/persoană necesar), de vitamină D (25 ui/zi/persoană față de 36 ui/zi/persoană necesar), de vitamină B2 (0,7 mg/zi/persoană față de 1,5 mg/zi/persoană necesar) şi de vitamină C (86 mg/zi/persoană față de 156 mg/zi/persoană necesar) şi un aport uşor crescut de glucide (202 g/zi/persoană față de 199 g/zi/persoană necesar) şi de fier (9 mg/zi/persoană față de 8 mg/zi/persoană necesar) (tab. VIII).

O posibilă explicație a deficitului factorilor nutriționali enumerați o reprezintă aportul scăzut de alimente de origine animală (lapte, brânză, ouă) pentru deficitul de proteine, lipide, calciu, fosfor şi aportul scăzut al unor alimente de origine vegetală (legume, fructe) pentru deficitul de vitamină C. Excesul de pâine, derivate de cereale, leguminoase uscate şi cartofi constatat în ambele perioade de anchetă explică aportul uşor crescut de glucide, vitamină B1 şi vitamină PP (7).

Meniul a fost structurat în două mese principale şi o gustare, reprezentând în totalitate 80% din valoarea totală a rației medii zilnice. Distribuția rației a fost 15% micul dejun, 50% prânzul şi 15% gustarea.

Diversitatea meniului şi succesiunea felurilor de mâncare oferite copiilor preşcolari din Băile Herculane au fost în conformitate cu cerințele igienico-sanitare.

CONCLUZII

Valoarea nutritivă a alimentelor consumate în luna noiembrie a fost mai crescută decât în luna aprilie.

Alimentația copiilor preşcolari din Băile Herculane în cele două luni de anchetă a fost sub nivelul necesităților nutriționale. Cele mai importante deficite au fost din punct de vedere cantitativ, caloric, lipidic, protidic, mineral şi vitaminic. Un uşor exces a fost înregistrat în cazul glucidelor, vitaminei B1 şi a fierului.

În perioadele de anchetă s-a înregistrat un consum scăzut de lapte, ouă, brânzeturi, legume şi fructe şi crescut de pâine, derivate de cereale, cartofi şi carne.

Diversitatea meniului şi succesiunea felurilor de mâncare au fost în conformitate cu cerințele igienico-sanitare.

BIBLIOGRAFIE

1. Antal A. *Igiena şcolară.* Bucureşti: Ed. Medicală, 1978.
2. Tănăsescu G. *Igiena copilului şi adolescentului.* Bucureşti: Ed. Medicală, 1970.
3. Bărbuță R. *Puericultură.* Iaşi: Ed. Junimea, 1975.
4. Mănescu S. *Tratat de Igienă. Vol. III.* Bucureşti: Ed. Medicală, 1986.
5. Doroftei S, Vlaicu B et al. *Lucrări practice de Igienă şi Ecologie Medicală.* Timisoara: Lito UMF, 1997.
6. Gonțea I. *Alimentația rațională a omului.* Bucureşti: Ed. Didactică şi Pedagogică, 1970.
7. Mincu A., Baboia D. *Alimentația rațională a omului sănătos şi bolnav.* Bucureşti: Ed. Medicală, 1975.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE ALE MORȚII SUBITE ÎN JUDEȚUL CONSTANȚA

M. Onciu, R. Baz, Carmen Onciu, T. Leonte, Elena Şapte
Universitatea "Ovidius" Constanța
Facultatea de Medicină

EPIDEMYOLOGICAL ASPECTS OF THE SUDDEN DEATH IN CONSTANȚA DISTRICT (Abstract): This study is aimed to clarify some aspects of the cardiac sudden death (CSD) in the context of the general pathology. 5842 cases were taken into study, representing the total number of autopsies performed in the Forensic Department of Constanța District between 1997-2002 (subjects of both sexes aged 6 months to 82 years). Sudden death represents 80% of the non-violent death cases. We found 1563 cases of sudden death, out of which 891 were CSD (57%). The yearly distribution of the CSD cases was: 1997 - 205 cases (58.23%), 1998 - 164 (56%), 1999 - 161 (60%), 2000 - 121 (67.6%), 2001 - 98 (52.4%), 2002 - 142 (50.17%). Coronary aterosclerosis was the cause of 78% of the CSD. They are followed by far by other causes: respiratory (24.3%), meningo-cerebral (5.05%), digestive (2.3%), endocryne (1.85%), infectious (1.6%), the sindrome of the child sudden death (1.28%), renal (0.64%), neurological (0.57%), alergic (0.9%), hematological (0.32%), the sindrome of the sportsmen sudden death (0.32%). These figures are age-dependant: between 45-65 years of age the cardiovascular/respiratory causes ratio is of 5/1; it decreases to lesser ages to become inversed (1/2). The ratio to the meningo-cerebral causes is of 25/1 and largely decreases so that over 70 years of age it becomes usually 2/1 and sometimes 1/1. **Key words**: CARDIAC SUDDEN DEATH

Bolile cardiovasculare, în special cele coronariene (cardiopatia ischemică, ateroscleroza, etc.) reprezintă de aproximativ de jumătate de veac una dintre problemele majore ale patologiei generale. Un număr impresionant de cercetători şi clinicieni de pe toate meridianele globului au studiat şi studiază în continuare diversele laturi sau aspecte ale fenomenelor.

La scară planetară bolile cardiovasculare pot fi considerate ca una dintre principalele cauze de morbiditate şi mortalitate, în numeroase țări ocupând chiar primul loc. Dacă până în anii '60 studiile s-au referit mai cu seamă la variatele aspecte clinice şi anatomo-patologice, după aceea s-au adăugat anchetele epidemiologice; acestea reprezintă astăzi modul cel mai bun de informare în domeniu. Studiile epidemiologice au adus o contribuție importantă la elucidarea unor aspecte legate de morbiditate şi mortalitate de cauze cardiovasculare, fie în ceea ce priveşte factorii etiologici, fie cei considerați de risc în contextul patologiei studiate.

REZULTATE ŞI DISCUȚII

Apariția unei morți subite în plină sănătate aparentă reprezintă, după unele studii, cca. 14% din totalul deceselor. Astfel, se poate vorbi de o problemă de sănătate publică, fapt ce impune depistarea precoce a factorilor de risc, a segmentelor populaționale de risc şi luarea tuturor măsurilor profilactice.

Bekker şi Grünfeld, citați de Karassi (1), într-un studiu publicat în 1976 şi efectuat pe 3971 persoane decedate au obţinut rezultate interesante. Astfel, 451 cazuri (11% din totalul morţilor naturale) au decedat subit. În 14% dintre acestea au fost înregistrate (în antecedente) 1 sau 2 infarcte miocardice, iar în 46% alte afecţiuni cardiace. În 40% din cazuri decesele au survenit subit la persoane aparent sănătoase. Alţi autori atribuie contribuţiei cordului variaţii mai mari (între 50-80%), stabilind cuantumuri şi pentru alte cauze de moarte subită (boli pulmonare - 23%, boli ale SNC - 18%, boli ale altor organe - 19%) (2,3,4). Se poate vedea că, după bolile cardiace şi vasculare, afecţiunile aparatului respirator au cea mai mare probabilitate de a duce la moarte subită, procesele patologice cu punct de plecare pulmonar fiind, în general, afecţiunile inflamatorii acute (pneumopatii, etc.), dar şi trombembolii consecutive mobilizării unor trombi din circulaţia periferică; dacă primele se întâlnesc mai frecvent la copil, în special în primul an de viaţă, ultimele apar predilect la adulţii care suferă de ani buni de boala tromboflebitică a membrelor inferioare sau după traumatisme şi intervenţii chirurgicale în anumite sfere (politraumatism cu imobilizări îndelungate la pat, intervenţii de micul bazin etc.).

Studiul nostru a stabilit principalele aparate şi sisteme implicate în moartea subită.

Cauzele cardiace deţin procentul cel mai ridicat (tab. I, Fig. 1): în 1997 - 205 cazuri (58,23%), 1998 - 164 cazuri (56%), 1999 - 161 cazuri (cca. 60%), 2000 - 121 cazuri (67,6%), 2001 - 98 cazuri (52,4%) şi, în fine, în 2002 au fost înregistrate 142 cazuri (50,17%). Media pe cele 891 cazuri de MSC (din totalul cazurilor de MS - 1563) este 57%. Acest cuantum este mult inferior altor raportări (unele chiar peste 80 %), dar, totuşi, înscris în limitele acceptate de OMS. Dintre cauzele cardiace, coronaropatiile aterosclerotice sunt la baza a 78% dintre cazurile de moarte subită cardiacă (Fig. 2, 3).

În ordine descrescătoare, după cauzele cardiovasculare, urmează cele respiratorii (380 cazuri - 24,3%), meningo-cerebrale

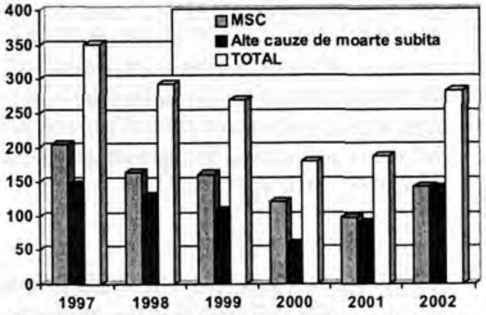


Fig. 1. Ponderea MSC în cadrul morţii subite generale

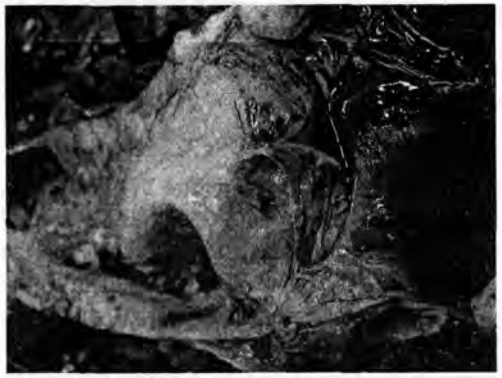


Fig. 2. Ateroscleroza aortică. Se observă ulcerarea placilor de aterom şi obstruarea de peste 50% a ostiumului coronar stâng

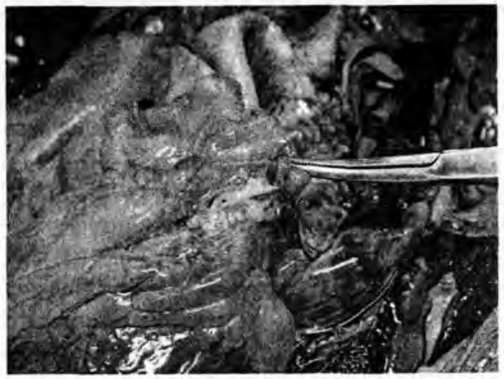


Fig. 3. Ateroscleroza trunchiului coronar stâng şi a arterei descendente anterioare

TABELUL I

Ponderea cazurilor de moarte neviolentă/moarte subită pe diverse afecţiuni

Anul / Cauze	1997		1998		1999		2000		2001		2002		TOTAL		cauza deces %	ms / mnv %
	Total cazuri	Caz MS	Total cazuri	Caz MS	Total cazuri	Caz MS	Total cazuri	Caz MS	Total cazuri	Caz MS	Total cazuri	Caz MS	Total cazuri	Caz MS		
Cardio-vasculare	247	205	193	164	197	161	149	121	129	98	186	142	1101	891	56,07	80,9
Meningo-cerebrale	18	14	15	13	21	17	9	7	11	6	24	22	98	79	5,05	80,6
Respiratorii	106	82	97	78	64	61	44	32	67	55	84	72	462	380	24,3	82,25
Digestive	8	7	11	8	6	4	6	5	7	4	12	8	50	36	2,3	72
Renale	3	2	2	1	2	1	3	2	2	2	4	2	16	10	0,64	62,5
Endocrine	15	12	7	5	4	3	3	3	3	2	6	4	38	29	1,85	76,3
Neurologice	2	2	2	2	2	2	1	1	2	1	-	-	5	3	0,57	75
Hematologice	2	1	-	-	1	1	-	-	1	1	3	2	7	5	0,32	71,4
Infecto-Contagioase	8	6	6	4	3	3	2	2	5	4	7	6	31	25	1,6	80,6
Alergice	2	2	4	3	3	3	4	2	1	1	4	3	18	14	0,9	77,7
Sindrom MS la sportivi	1	1	-	-	1	1	1	1	-	-	2	2	5	5	0,32	100
Sindrom MS a sugarului	4	4	5	4	4	4	2	2	3	2	5	4	23	20	1,28	87
Alte cauze	17	14	18	11	12	10	1	1	17	12	21	13	86	61	3,9	71
TOTAL	434	352	359	293	319	269	226	179	246	187	363	283	1947	1563	100	80,27

(79 cazuri - 5,05%), digestive (36 cazuri - 2,3%), endocrine (29 cazuri - 1,85%), infecto-contagioase (25 cazuri - 1,6%), sdr. morţii subite a sugarului (20 cazuri - 1,28%). Subunitare sunt contribuţiile altor afecţiuni: renale (10 cazuri - 0,64%), neurologice (9 cazuri - 0,57%), alergice (14 cazuri - 0,9%), hematologice (5 cazuri - 0,32%), sdr. morţii subite la sportivi (5 cazuri - 0,32%). În fine, afecţiunile necuprinse în nici o categorie reprezintă aproape 4% din cazurile studiate.

Raporturile sunt variabile, depinzând de în special de vârstă. Astfel, la vârstele cuprinse între 45-65 ani raportul boli cardiovasculare/boli respiratorii este de 5/1, iar cel stabilit cu afecţiunile meningo-cerebrale de cca. 25/1. În schimb, raportul scade la vârstele mici, unde poate fi chiar inversat (1/2); raportul al doilea se poate micşora mult la grupele de vârstă de peste 70 ani (obişnuit 2/1, uneori 1/1).

Din punct de vedere statistic ponderea cazurilor cardiace este semnificativ mai mare decât a celorlalte cazuri ($\alpha < 0,01$). În acelaşi timp, nu se observă diferenţe semnificative în distribuţia cauzelor de moarte în perioada evaluată.

Au fost reprezentate şi cazurile de moarte neviolentă pe fiecare organ, aparat sau sistem în parte. În ceea ce priveşte afecţiunile cardiovasculare, din totalul de 1101 cazuri (morţi neviolente), 891 sunt morţi subite (80,9% din cazuri) procentul este foarte apropiat de media raportului moarte subită / moarte neviolentă pe parcursul întregii perioade - 80,27%). Valori asemănătoare prezintă şi afecţiunile meningo-cerebrale - 80,61%, respiratorii - 82,25%, infecto-contagioase - 80,6%, endocrine - 76,3%, neurologice - 75%, alergice - 77,7%, iar mai mici cele renale - 62,5%, hematologice - 71,4%). Afecţiuni care determină constant moartea subită sunt cele constate la sportivi (deşi aici, aproape întotdeauna, există o asociere de factori tanatogeneratori).

CONCLUZII

Moartea subită reprezintă aproape 80% din cazurile de moarte neviolentă.

Bolile cardio-vasculare, în special cele coronariene (cardiopatia ischemică, ateroscleroza etc.), reprezintă una dintre problemele majore ale patologiei tanatogeneratoare. Pe toată perioada de 6 ani am găsit 1563 de cazuri de moarte subită, dintre care 891 au fost de MSC (57%). Coronaropatiile aterosclerotice au stat la baza a 78% dintre cazurile de moarte subită cardiacă. Urmează, la mare distanţă, cauzele respiratorii (24,3%), meningo-cerebrale (5,05%), digestive (2,3%), endocrine (1,85%), infecto-contagioase (1,6%), sindromul morţii subite a sugarului (1,28%), renale (0,64%), neurologice (0,57%), alergice (0,9%), hematologice (0,32%), sindromul morţii subite la sportivi (0,32%). Aşadar, tanatogeneza cardiacă deţine un scor aproape triplu faţă de cea respiratorie, fiind, în acelaşi timp, de de cca. 12 ori mai frecventă decât cea meningo-cerebrală. Aceste raporturi sunt influenţate de o serie de factori şi în special de vârstă: între 45-65 ani raportul boli cardiovasculare / boli respiratorii este de 5/1; el scade la vârstele mici, unde poate fi chiar inversat (1/2). Cel stabilit cu afecţiunile meningo-cerebrale de cca. 25/1; şi acesta se poate micşora mult, dar la grupele de vârstă de peste 70 ani (obişnuit 2/1, uneori 1/1).

BIBLIOGRAFIE

1. Karassi A. *Infarctul miocardic acut.* Bucureşti: Ed. Medicală, 1979.
2. Baroldi G, Falzi G, Mariani F. Sudden coronary death: A postmortem study in 208 selected cases compared to 97 "control" subjects. *Am Heart J* 1979; 98: 20-25.
3. Braunwald E. *Heart disease.* vol. I. 5th ed. New York: Ed. M.A.S.T., 2000, 742-779.
4. Velican C, Velican V. *Arterele coronare în cardiopatia ischemică.* Bucureşti: Ed. Medicală, 1992.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

STUDIUL NIVELULUI COGNITIV-EDUCATIV STOMATOLOGIC AL CADRELOR DIDACTICE DIN TREI ŞCOLI DIN MUNICIPIUL IAŞI

L.L. Indrei[1], Mihaela Elena Cărăuşu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Igienă şi Igiena alimentaţiei
2 Disciplina de Management Sanitar şi Educaţie pentru Sănătate

TEACHING STAFF DENTAL EDUCATIONAL LEVEL IN IAŞI PRIMARY SCHOOLS (Abstract): **Method**: We assessed the level of dental education of 120 teachers from 3 primary schools using a 13 question interview. **Results**: The information on dental decays etiology are more accurate in female that in male teachers (53.15% vs 47.56%). Prevention knowledge are also better in female teachers. Nutrition information level is average, older teaching staff presenting a higher level of knowledge. The main sources that are used in order to acces the information are represented by television, books and journals. The teaching staff involvment in dental education varies widely, from non-involvment to almost 80%. **Conclusion**: The level of teaching staff dental education is average and a greater involvment is needed in order to improve the school children dental health.

Key words: DENTAL HEALTH, EDUCATION LEVEL

"Promovarea sănătăţii are drept scop să adauge ani vieţii şi viaţă anilor" (O.M.S.).

Definiţiile promovării sănătăţii diferă în funcţie de scop şi de atenţia care este acordată detaliilor. Promovarea sănătăţii are drept scop să-i formeze pe oameni pentru a avea un control mai bun asupra aspectelor de viaţă care le influenţează starea de sănătate (1,2).

Frecvent prin promovarea sănătăţii se înţelege educaţia pentru sănătate prin mass-media. Educaţia pentru sănătate, la rândul ei, constă în oferirea de informaţii legate de sănătate şi în organizarea de activităţi orientate către schimbări de atitudini şi comportament ale oamenilor. Se orientează asupra individului şi asupra grupurilor.

O altă definiţie dată de către Organizaţia Mondială a Sănătăţii este: *"procesul care permite oamenilor să îşi crească controlul şi să-şi îmbunătăţească starea lor de sănătate"*. O interpretare mai largă consideră că promovarea sănătăţii acoperă *"toate activităţile care au drept scop îmbunătăţirea stării de sănătate a indivizilor şi a comunităţilor"*. O astfel de definiţie, deşi difuză, face distincţiile necesare dintre zona de oferire de servicii de sănătate şi canalele alternative importante (1).

Promovarea sănătăţii este un proces multidisciplinar care presupune o abordare şi o acţiune interdisciplinară, atât la nivel individual, cât şi la nivel populaţional.

MOTIVAŢIA STUDIULUI

Educaţia pentru sănătate a populaţiei este o componentă a educaţiei permanente ce are rol deosebit de a contribui la crearea unor modele cultural-sanitare, menite să formeze o opinie privind modalităţile de prevenţie şi tratamentul afecţiunilor oro-dentare. Scopul educaţiei pentru sănătate este reprezentat de ameliorarea stării de sănătate a populaţiei.

Evaluarea eficienţei acţiunilor educativ sanitare poate fi apreciată, pe plan cognitiv, fiind stabilite unele relaţii cuantificabile între acţiunile întreprinse şi efectele acestora asupra sănătăţii prin utilizarea de metode de biostatistică.

Nivelul cognitiv-educativ sanitar stomatologic reflectat de studiile efectuate la nivelul diverselor grupe şi comunităţi este stabilit şi prin frecvenţa mare a afecţiunilor oro-dentare înregistrate, dintre care prevalenţa cea mai mare o are caria dentară considerată o problemă socială şi economică mondială, frecvenţa sa fiind de 90-95%, iar ca intensitate variind între 30-80% (3,4,5).

Motivaţia studiului nivelului cognitiv-educativ-sanitar-stomatologic al cadrelor didactice este impusă de existenţa unui grad relativ scăzut şi a unui dezinteres masiv în ceea ce priveşte educaţia pentru sănătate, înregistrat în ultimii ani prin majoritatea studiilor efectuate în diverse şcoli din ţară.

MATERIAL ŞI METODĂ

Investigaţiile stomatologice de masă se efectuează cu scopul de a cunoşte starea de sănătate oro-dentară a populaţiei şi de a depista precoce unele afecţiuni stomatologice, dar şi cu scopul de a evalua nivelul de cultură sanitară în domeniul sănătăţii oro-dentare şi a gradului de igienă orală.

Aceste informaţii sunt deosebit de utile pentru stabilirea unui program sanitar de prevenţie şi combatere a bolilor oro-dentare în cadrul comunităţii. În acest scop se utilizează o serie de metode statistice, singurele care pot asigura o evaluare corectă şi o cunoaştere deplină a fenomenelor studiate.

Utilizarea metodei chestionarului conduce la obţinerea de informaţii privind nivelul de cultură sanitar stomatologică şi se realizează prin adresarea de întrebări având conţinut stomatologic, întrebări ce vor fi evaluate cantitativ sau calitativ pe baza unor criterii bine stabilite. În realizarea studiului privind nivelul cognitiv-educativ-sanitar-stomatologic al cadrelor didactice s-au aplicat un număr de 120 chestionare la un lot de 120 cadre didactice din trei şcoli ale municipiului: Şcoala generală nr. 11, Şcoala generală nr. 23 şi Şcoala generală nr. 24.

Structura pe grupe de vârstă şi sexe a lotului de subiecţi cărora li s-a aplicat chestionarul este redată în figura 1. S-a constatat ponderea cadrelor didactice de sex feminin din grupa de vârstă 20-29 ani (28,94%) şi a cadrelor didactice de sex masculin din grupa de vârstă 50-59 ani (31,81%).

Chestionarul cuprinde 13 întrebări grupate pe caracteristici comune astfel:

I. Etiologia şi prevenţia cariei dentare (1 şi 2) şi etiologia şi prevenţia parodontopatiei (3 şi 4);

II. Igiena alimentaţiei şi nutriţie (5);

III. Aprecierea stării de sănătate oro-dentară şi a nevoilor de tratament stomatologic a elevilor din şcolilor respective (6 şi 7);

IV. Sursele de informaţii despre sănătatea oro-dentară şi accesibilitatea cadrelor didactice la aceste surse (9 şi 12);

V. Evaluarea nivelului de cunoştinţe generale despre sănătatea oro-dentară (8 şi 11);

VI. Susţinerea sau nu de către cadrele didactice a unor lecţii despre sănătatea oro-dentară şi evaluarea gradului de implicare a cadrelor didactice în educaţia sanitar-stomatologică (10 şi 13).

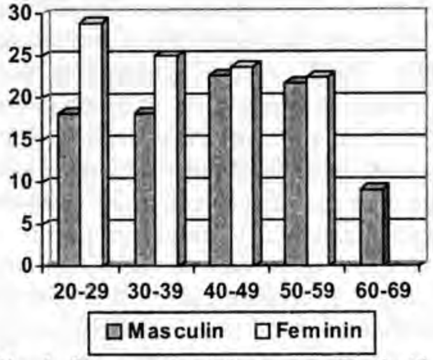


Fig. 1. Structura lotului pe grupe de vârstă şi sex (%).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Studiul nivelului de cunoştinţe al cadrelor didactice de sex feminin privind etiologia cariei dentare şi a parodontopatiei a arătat, comparativ, pe grupe de vârstă că cel mai ridicat nivel îl are grupa de vârstă 30-39 ani (59,2% respectiv 54,38%), iar cel mai scăzut lotul din grupa de vârstă 40-49 ani (50% şi respectiv 38,88%). Studiul nivelului de cunoştinţe al cadrelor didactice de sex masculin privind etiologia cariei dentare şi parodontopatiei a arătat comparativ pe grupe de vârstă că cel mai ridicat nivel îl are grupa de vârstă 50-59 ani (59%) în ceea ce priveşte etiologia cariei dentare şi grupa de vârstă 40-49 ani (43,33%) în ceea ce priveşte etiologia parodontopatiei; cel mai scăzut nivel se înregistrează la grupa de vârstă 60-69 ani (37,5%) în ceea ce priveşte etiologia cariei şi grupa de vârstă 20-29 ani (25%) privind etiologia parodontopatiei. Comparând nivelul mediu de cunoştinţă al cadrelor didactice de sex feminin cu cel al cadrelor didactice de sex masculin s-a constatat că cel mai înalt nivel de cunoştinţe privind etiologia cariei şi parodontopatiei îl deţin cadrele didactice de sex feminin (53,15% respectiv 47,56%).

Studiul nivelului de cunoştinţe al cadrelor didactice de sex feminin privind prevenţia cariei şi parodontopatiei a arătat că cel mai ridicat nivel îl prezintă grupa de vârstă 30-39 ani (50%) privind prevenţia cariei, iar în ceea ce priveşte prezenţa parodontopatiei cel mai ridicat nivel îl are grupa de vârstă 40-49 ani (35,18%); cel mai scăzut nivel îl prezintă grupa de vârstă 50-59 ani (32,34%) (prevenţia cariei) şi grupa de vârstă 20-29 ani (27,27%) (prevenţia parodontopa-tiei); nivelul mediu de cunoştinţe la întreg lotul studiat este 42,09% (prevenţia cariei şi 29,47% (prevenţia parodontopatiei). Studiul nivelului de cunoştinţe al cadrelor didactice de sex masculin privind prevenţia cariei şi parodontopatiei a arătat comparativ pe grupe de vârstă că cel mai înalt nivel îl are grupa de vârstă 50-59 ani (48,8%) - prevenţia cariei şi cel de 40-49 ani (43,33%) - prevenţia parodontopatiei; cel mai scăzut nivel îl are grupa de vârstă 20-29 ani (29,16%) - prevenţia cariei şi cel de 60-69 ani (8,33%) - prevenţia parodontopatiei. Nivelul de cunoştinţe la întreg lotul studiat ca medie este de 40,34% (prevenţia cariei) şi respectiv 24,37% (prevenţia parodontopatiei). Compararea nivelului mediu de cunoştinţe privind prevenţia cariei şi parodontopatiei al cadrelor didactice de sex feminin cu cel al cadrelor didactice de sex masculin a arătat că nivelul cel mai ridicat de cunoştinţe îl deţin cadrele didactice de sex feminin.

Studiul nivelului de cunoştinţe privind igiena alimentaţiei şi nutriţie la cadrele didactice de sex masculin a arătat că nivelul cel mai ridicat de cunoştinţe îl are grupa de vârstă 50-59 ani (68,2%) iar nivelul cel mai scăzut îl are grupa de vârstă 20-29 ani (56,76%); nivelul mediu de cunoştinţe pentru cei 44 bărbaţi chestionaţi este de 61,87%, ceea ce dovedeşte un nivel cognitiv mediu. Studiul nivelului de cunoştinţe privind igiena alimentaţiei şi nutriţiei la cadrele didactice de sex feminin a arătat că la grupa de vârstă 50-59 ani nivelul este de 69,75% în timp ce la grupa 20-29 ani nivelul este de 59,45%; media nivelului de cunoştinţe pentru cele 76 femei chestionate este de 64,96% ceea ce arată un nivel cognitiv mediu. Compararea nivelului mediu de cunoştinţe privind alimentaţia cariogenă între cadrele didactice de sex feminin şi cele de sex masculin a arătat că nivelul cel mai înalt de cunoştinţe îl au cadrele didactice de sex feminin (fig. 2).

Studiul nivelului de cunoştinţe generale al cadrelor didactice privind sănătatea oro-dentară la întreg lotul studiat pe grupe de

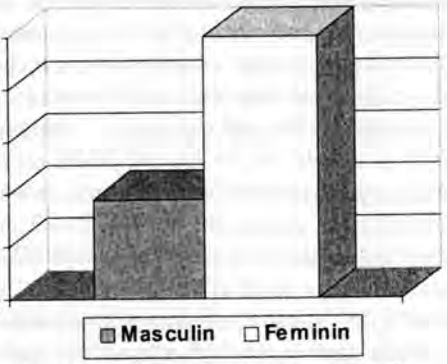


Fig. 2. Nivelul mediu cognitiv privind alimentaţia cariogenă la cadrele didactice

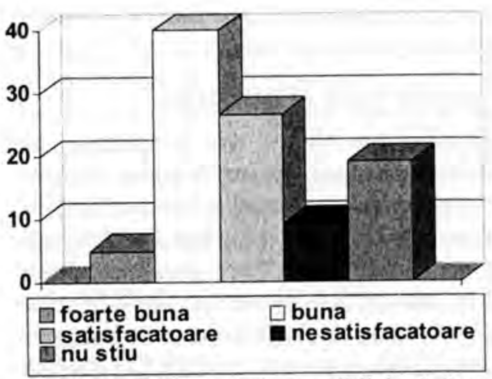


Fig. 3. Gradul de apreciere a stării de sănătate oro-dentară a elevilor - media pe total (%)

vârstă şi sex a arătat că: la cadrele didactice de sex masculin din grupa de vârstă 40-49 ani nivelul cognitiv este de 54,44% în timp ce la cadrele didactice de sex feminin nivelul cognitiv cel mai ridicat se înregistrează la grupa de vârstă 50-59 ani (51,16%). Nivelul cognitiv mediu la cadrele didactice de sex masculin este de 51,44% în timp ce cadrele didactice de sex feminin au un nivel cognitiv mediu mai scăzut (49,31%). Media pe întreg lotul studiat este de 50,37% ceea ce arată un nivel mediu de cunoştinţe privind sănătatea oro-dentară.

Aprecierea nivelului de cunoştinţe generale oro-dentare al cadrelor didactice ca medie pe întrebări (1, 2, 3, 4, 8, 11) şi pe grupe de vârstă, dovedeşte că media cea mai ridicată (46,61%) aparţine grupei de vârstă 40-49 ani iar media cea mai scăzută aparţine grupei 60-69 ani (36,10%). Media pe întrebări şi la 120 de subiecţi este de 43,24% deci un nivel de cunoştinţe generale oro-dentare relativ scăzut.

Aprecierea stării de sănătate oro-dentară a elevilor din cele trei şcoli arată că 40% dintre cadre didactice consideră starea sănătăţii oro-dentare bună, 9,16% o consideră nesatisfăcătoare, în timp ce 19,16% nu cunosc starea de sănătate oro-dentară sau nu fac aprecieri asupra acesteia (fig. 3).

Aprecierea nevoii de tratament stomatologic a elevilor la eşantionul de 120 cadre didactice chestionate arată că 40,83% dintre ele consideră că elevii au nevoie de „ceva" tratament stomatologic, 20,83% consideră că elevii au nevoie de mult tratament stomatologic în timp ce 13,33% nu cunosc nevoia de trata-ment a elevilor.

Studiul surselor de informaţii ale cadrelor didactice de sex feminin despre sănătatea oro-dentară a arătat că în medie la cele 76 femei chestionate, cea mai utilizată sursă de informaţie este TV (68,16%), urmată de cărţi (66,32%) şi de informaţiile de la stomatolog (65,22%). Studiul surselor de informaţii ale cadrelor didactice de sex masculin despre sănătatea oro-dentară a elevilor a arătat că în medie la cei 44 bărbaţi chestionaţi cea mai utilizată sursă de informaţi» este TV (71.14%) urmată de cărţi (64,14%) şi reviste (52,92%). Informaţiile de la medicul stomatolog sunt apreciate la 46%. Studiul surselor de informaţie ale cadrelor didactice despre sănătatea oro-dentară a arătat că în medie la lotul de 120 persoane chestionate, cea mai utilizată sursă de informaţii este TV (69,81%), urmată de informaţiile din cărţi (65,11%) şi reviste (57,03%). Informaţiile de la medicul stomatolog sunt apreciate la 54,54% (fig. 4).

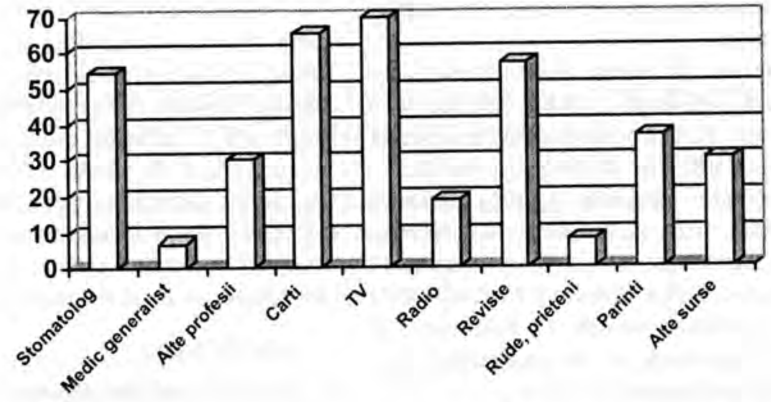


Fig. 4. Ponderea surselor de informare ale cadrelor didactice privind sănătatea oro-dentară (%)

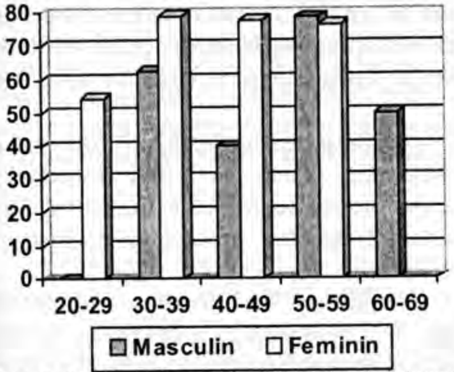


Fig. 5. Implicarea cadrelor didactice în educaţia sanitară stomatologică a elevilor prin susţinerea de lecţii privind sănătatea oro-dentară (%)

Aprecierea implicării cadrelor didactice în educaţia sanitar stomatologică a elevilor prin susţinerea de lecţii privind sănătatea oro-dentară s-a făcut pe sexe şi pe grupe de vârstă. Studiul implicării cadrelor didactice de sex feminin arată că 78,94% din grupa de vârstă 30-39 ani au susţinut aceste lecţii, cel mai scăzut procent înregistrând grupa 20-29 ani (54,54%). Studiul implicării cadrelor didactice de sex masculin arată că 78,57% din grupa de vârstă 50-59 ani au susţinut aceste lecţii, cel mai scăzut procent înregistrând grupa 20-29 ani (0%). Comparând implicarea cadrelor didactice în educaţia sanitar stomatologică a elevilor pe grupe de vârstă şi sex s-a observat o mai mare implicare din partea cadrelor didactice de sex feminin din grupa de vârstă 30-39 ani (78,94%) şi a cadrelor didactice de sex masculin din grupa de vârstă 50-59 ani (78,57%), iar din partea grupelor de vârstă 20-29 ani şi 60-69 ani se înregistrează cele mai scăzute procente (fig. 5).

Aprecierea gradului de implicare a cadrelor didactice în educaţia sanitar stomatologică a elevilor se face şi prin numărul de lecţii susţinute care variază pe grupe de vârstă şi sex astfel: la grupa de vârstă 20-29 ani, cadrele didactice de sex feminin au susţinut 30 de lecţii în timp ce cadrele didactice de sex masculin in aceeaşi grupă de vârstă nu au susţinut nici o lecţie. Media pe întreg lotul studiat este de 25 lecţii.

CONCLUZII

Din analiza comparativă a nivelului cognitiv-educativ sanitar stomatologic al cadrelor didactice în urma studiului efectuat pe un eşantion de 120 persoane am formulat o serie de concluzii:

- cadrele didactice intervievate au dovedit o cunoaştere satisfăcătoare a etiologiei şi prevenţiei cariei dentare (nivelul cel mai ridicat prezentându-l cadrele didactice de sex feminin din grupa de vârstă 30-39 ani) şi o cunoaştere nesatisfăcătoare a etiologici şi prevenţiei parodontopatiei, mai ales, de către cadrele didactice de sex masculin; toate acestea dovedesc un oarecare dezinteres al cadrelor didactice (în special cele de sex masculin) pentru starea de sănătate oro-dentară;

- referitor la igiena alimentaţiei şi nutriţiei s-a constatat o bună cunoaştere a importanţei alimentaţiei şi a efectelor acesteia asupra stării de sănătate oro-dentară;
- noţiunile generale despre sănătatea oro-dentară sunt la un nivel satisfăcător, ceea ce dovedeşte un oarecare dezinteres din partea cadrelor didactice (mai ales cele de sex feminin) raportat la ansamblul de cunoştinţe generale şi interesul parţial pentru anumite domenii;
- în ceea ce priveşte cunoaşterea de către cadrele didactice a stării de sănătate oro-dentară a elevilor din şcolile respective s-au obţinut un procent satisfăcător, deşi implicarea cadrelor didactice în cunoaşterea stării de sănătate oro-dentară a elevilor este relativ scăzut, aceasta şi datorită necolaborării cu medicul stomatolog al şcolii sau cu părinţii;
- noţiunile generale despre sănătatea oro-dentară sunt preluate ca informaţii generale de către cadrele didactice din diverse surse de informaţie, cea mai utilizată fiind mass-media (TV, cărţi) şi în al treilea rând informaţii oferite de stomatolog, aceasta ca o consecinţă a slabei colaborări cu acesta. Accesibilitatea cadrelor didactice la sursele de informaţii este crescută, TV ocupând un loc principal, urmată în ordine de reviste şi radio;
- implicarea cadrelor didactice în educaţia sanitar stomatologică a elevilor s-a apreciat prin evaluarea lecţiilor privind sănătatea oro-dentară şi a arătat o mai mare implicare a cadrelor didactice de sex feminin (grupa de vârstă 30-39 ani) în timp ce cadrele didactice de sex masculin se implică mai puţin în educaţia sanitar stomatologică a elevilor (grupa 20-29 ani, care dovedeşte un total dezinteres);

PROPUNERI

În urma studiului efectuat şi a discuţiilor efectuate în urma analizei comparative a datelor, s-au formulat o serie de concluzii care au atras şi o serie de propuneri privind îmbunătăţirea nivelului cognitiv-educativ-sanitar stomatologic al cadrelor didactice:

- desfăşurarea în paralel cu procesul de învăţământ a unor activităţi de educaţie sanitar stomatologică care trebuie să fie o parte intrinsecă a proceselor de instruire educativă;
- implicarea mai activă a cadrelor didactice în desfăşurarea programelor de educaţie sanitar stomatologică prin înţelegerea necesităţii şi utilităţii progra-mului;
- programele de prevenţie şi de educaţie sanitar stomatologică să se integreze în programe de promovare a sănătăţii, desfăşurate atât la nivelul comunităţii cât şi la nivel naţional.

BIBLIOGRAFIE

1. Ivan A. *Medicina omului sănătos*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1993
2. Duda R. *Sănătate publică şi management*. Iaşi: Ed. Moldotip, 1996.
3. Petersen PE. Modern concepts in oral health promotion and prevention. *J Med Prev* 1993; 2-3: 15-25.
4. Angstmann B, Meische M, Dur Kg. Educational possibilities for personnel in the area of health education in primary school – teacher education-dental health as a didactic topic. *Gesundheitswesen* 1995; 2: 29-40.
5. Haugney MG, MacPherson LM. Integration of primary care dental and medical services. *Br Dent J* 1998; 184 (7): 17-23.

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR **ARTICOLE ORIGINALE**

SENSIBILITATEA LA NORFLOXACIN A UNOR TULPINI BACTERIENE IMPLICATE ÎN INFECŢII URINARE

Cristina Tuchiluş, Antonia Poiată, Ioana Bădicuţ, D. Buiuc
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina Microbiologie

SUSCEPTIBILITY TO NORFLOXACIN OF SOME BACTERIAL STRAINS CAUSING URINARY INFECTIONS (Abstract): The purpose of this study was to evaluate the in vitro activity of norfloxacin in comparison with ofloxacin, pefloxacin and ciprofloxacin against 662 strains. The studied strains were obtained from urine, during 2003 period, in Eastern region of Romania. The minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined on Mueller-Hinton agar by the dilution technique, with an inoculum of 10^5 CFU/spot. Among tested quinolones, norfloxacin has the better activity against tested strains. The fluoroquinolone compounds were very potent against *Escherichia coli* strains. Our data shown the spread of quinolone resistance in our area and demonstrated the necessity of adequate antibiotic use in the hospital and community. **Key words**: RESISTANCE, IN VITRO ACTIVITY, NORFLOXACIN

Un moment important în dezvoltarea chinolonelor îl reprezintă introducerea fluorului în poziţia 6 şi apoi a unui substituent în poziţia 7 a nucleului de bază a moleculei chinolonice. Acest lucru a avut drept rezultat sinteza unei noi serii de chinolone (1,2). Primul din această serie a fost norfloxacinul, utilizat iniţial pentru terapia infecţiilor urinare, dar care este activ asupra multor specii Gram-pozitive şi Gram-negative.

Fluoroquinolonele sunt agenţi antimicrobieni activi, cu o eficienţă deosebită în tratamentul diverselor infecţii bacteriene. Farmacocinetica adecvată, absorbţia bună după administrarea orală şi penetraţia eficientă în ţesuturi, fac ca aceşti agenţi să fie selectaţi pentru terapia infecţiilor severe. Infecţiile urinare sunt cele mai comune infecţii înregistrate în spitale.

Scopul acestui studiu a fost de a analiza sensibilitatea unor izolate clinice implicate în infecţii urinare faţă de norfloxacin, prin comparaţie cu alte trei chinolone (ciprofloxacin, ofloxacin şi pefloxacin).

MATERIAL ŞI METODE

Tulpini bacteriene: 662 izolate, obţinute din diferite produse clinice, în anul 2002 şi identificate prin metode convenţionale de laborator: *Escherichia coli* (n=463), *Klebsiella* spp.(n=97), *Serratia* spp. (n=20), *Citrobacter* spp. (n=12), *Pseudomonas aeruginosa* (n=30).

Agenţi antimicrobieni: ofloxacin (OF), ciprofloxacin (CIP), norfloxacin (NOR), pefloxacin (PEF). Din soluţiile stoc ale agenţilor testaţi (obţinuţi din surse comerciale) am preparat diluţii duble cu concentraţii de 0,06-64 mg/l.

Testarea sensibilităţii. Concentraţiile minime inhibitorii (CMI) le-am determinat prin metoda diluţiilor cu agar Mueller-Hinton, conform recomandărilor National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 2000) (3). Pentru controlul de

TABELUL I

Activitatea *in vitro* a quinolonelor studiate asupra unor specii Gram-negative. Rezultatele sunt exprimate ca procente cumulative ale frecvenţelor CMI

Specia (n)	**Frecvenţa cumultivă (%) a CMI (mg/l)**										
	Antibiotic	**0,06**	**0,125**	**0,25**	**0,5**	**1**	**2**	**4**	**8**	**16**	**32**
E. coli (453)	CIP		5.5	45.9	64.9	72.8	78.1	79.6	79.6	100	
	OF			21.4	71.7	75.8	76.8	77.5	78.6	100	
	NOR		3.4	20.7	50.1	74.8	76.7	76.9	77.8	91.9	100
	PEF			31.7	72.7	79.7	79.7	80.5	81.4	100	
Klebsiella spp. (97)	CIP		3	31.9	48.4	53.6	59.8	59.8	59.8	100	
	OF			10.3	37	49	53.6	57.7	58.7	100	
	NOR		1	13.4	38.1	52.5	53.6	56.7	59.3	92.8	100
	PEF			16.5	49.5	53.6	53.6	59.8	59.8	100	
Serratia spp. (20)	CIP			15	20	30	35	35	35	100	
	OF				20	20	20	35	45	100	
	NOR				10	20	30	40	49	75	100
	PEF			10	15	35	45	55	55	100	
Citrobacter spp. (12)	CIP			16.6	16.6	33.3	50	66.6	66.6	100	
	OF				16.6	16.6	16.6	16.6	16.6	100	
	NOR			16.6	33.3	33.3	33.3	33.3	66.6	83.3	100
	PEF				16.6	16.6	16.6	16.6	16.6	100	
Pseudomonas aeruginosa (30)	CIP			26.6	33.3	33.3	33.3	33.3	33.3	100	
	OF				33.3	33.3	33.3	33.3	46.6	100	
	NOR			6.7	13.3	40	46.6	46.6	46.6	93.3	100
	PEF			6.7	26.6	33.3	53.3	53.3	53.3	100	

calitate am utilizat tulpina de referinţă *Escherichia coli* ATCC 25922.

REZULTATE

Detalii privind activitatea norfloxacinului comparativ cu cea a ciprofloxacinului, ofloxacinului şi pefloxacinului, exprimată ca valori procentuale cumulative ale CMI sunt prezentate în tabelul I.

Tabelul II însumează datele privind sensibilitatea faţă de chinolone a izolatelor investigate, prezentate ca valori ale CMI 50, CMI 90 şi limite ale CMI.

Procentele de rezistenţă la cele două chinolone sunt prezentate în figura 1.

DISCUŢII

50% din tulpinile de *Escherichia coli* şi *Klebsiella* spp. sunt inhibate de concentraţii care nu depăşesc punctele de ruptură pentru sensibilitate stabilite pentru cele patru chinolone investigate. CMI 50 pentru *Serratia* spp. sunt mai mari decat breakpoint pentru sensibilitate de cel putin două ori (tabelul I). Norfloxacinul a avut valori ale CMI 50 mai mari de 2 mg/l doar în cazul izolatelor de *Serratia* spp. Concentraţiile minime inhibitorii care inhibă 90% din tulpini depăşesc de câteva ori concentraţiile minime stabilite de normative pentru sensibilitate. Diferenţele mari între CMI 50 şi CMI 90 demonstrează că populaţiile bacteriene investigate sunt heterogene (4).

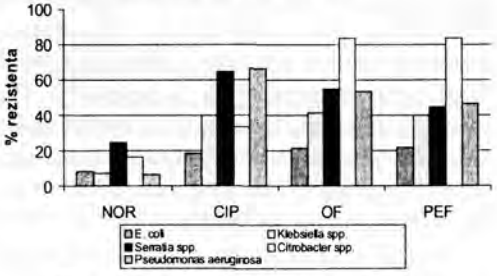


Fig. 1. Procentele de rezistenţă pentru chinolonele testate

TABELUL II

Valorile CMI 50, CMI 90 şi procentele de rezistenţă (R%) ale izolatelor testate faţă de CIP, OF, NOR, PEF

Specia (n)	**Antibiotic**	**Limite CMI (μg/ml)**	**CMI 50 (μg/ml)**	**CMI 90 (μg/ml)**
E. coli (463)	CIP	0.125-16	0.25	16
	OF	0.25-16	0.5	16
	NOR	0.125-32	0.5	16
	PEF	0.25-16	0.25	8
Klebsiella spp. (97)	CIP	0.125-16	0.5	16
	OF	0.25-16	1	16
	NOR	0.125-32	1	16
	PEF	0.25-16	0.5	16
Serratia spp. (20)	CIP	0.25-16	2	16
	OF	0.5-16	8	16
	NOR	0.5-32	8	32
	PEF	0.25-16	2	16
Citrobacter spp. (12)	CIP	0.25-16	2	16
	OF	0.5-16	0.5	16
	NOR	0.25-32	0.5	16
	PEF	0.5-16	0.5	16
Pseudomonas aeruginosa (30)	CIP	0.25-16	0.5	16
	OF	0.5-16	8	16
	NOR	0.25-32	2	16
	PEF	0.25-16	2	16

Cele mai mici procente de rezistenţă au fost inregistrate pentru norfloxacin (fig. 1). Eficienţa ofloxacinului şi pefloxacinului asupra izolatelor de *Citrobacter* spp. este scazută; procentele de rezistenţă depăşesc 80%. Dintre speciile testate, cele mai sensibile la chinolone au fost izolatele de *Escherichia coli*.

Rezistenţa izolatelor de *Pseudomonas aeruginosa* atinge un procent de 66,7% pentru ciprofloxacin; această valoare este mare comparativ cu rata de rezistenţă comunicată într-un studiu efectuat în Statele Unite (18%) (5). În Europa, rata de rezistenţă la ciprofloxacin a tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* izolate din 12 ţări a fost 13%. Încă din 1984, când 'n Europa au fost comercializate primele fluorochinolone, consumul a crescut progresiv (6).

Norfloxacinul a demonstrat activitate remarcabilă asupra izolatelor de *Klebsiella* spp. (91,9% sensibilitate), comparativ cu celelalte chinolone, faţă de care procentele de rezistenţă au depăşit 40% (fig. 1). Aceste procente de rezistenţă sunt mai mari comparativ cu cele comunicate pentru ţările din America Latină într-un studiu de supraveghere a rezistenţei (15 % rezistenţa la ofloxacin, respectiv 16,7% rezistenţă la ciprofloxacin)(7).

Într-un studiu de supraveghere a rezistenţei, efectuat in Statele Unite şi Europa pe un număr de 41.000 de izolate clinice s-a comunicat un procent de sensibilitate la ofloxacin de 87%, respectiv 82% pentru cirofloxacin (8).

CONCLUZII

Cele mai mici procente de rezistenţă au fost înregistrate pentru norfloxacin Pentru toate chinolonele testate, cele mai mici procente de rezistenţă le-am găsit în cazul izolatelor de *Escherichia coli*. Supravegherea continuă a sensibilităţii bacteriilor la antibiotice este o parte esenţială a monitorizării apariţiei şi răspândirii rezistenţei. Datele obţinute în studiile privind tendinţa evoluţiei rezistenţei, utilizate adecvat de clinicieni, de instituţiile de supraveghere a sănătaţii şi de companiile farmaceutice, reprezintă beneficii reale pentru sistemul naţional de supraveghere a sănătăţii populaţiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991, 324, 384-387
2. Siporin C. The evolution of fluorinated quinolones : pharmacology, microbial activity, clinical uses and toxicities. *Ann Rev Microbiol* 1989 ; 43 : 601-627
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000. Methods for dilution antimicrobial tests for bacteria that grow aerobically. Aproved Standard M7-A5. NCCLS, Wayne, PA.
4. Buirma RJA, Horrevorts AM, Wagenvoort JHT. Incidence of multi-resistant Gram-negative isolates in eight Duch hospitals. *Scan J Infect Dis* 1991 ; suppl 78 : 35-44
5. Wolff M, Brun-Buisson C, Lode H, Mathai D, Lewi D, Pittet D. The changing epidemiology of severe infections in the ICU. *Clin Microbiol Infect* 1997 ; 3, suppl. 1 : S36-S47
6. Kersken M, Hafner D, Mittermayer H et al. Bacterial Resistance in Europe. *Infection* 1994 ; 22, suppl. 2 : 90-98
7. Sader HS, Jones RN, Winokur PL, Pfaller AM et al. and the Sentry Study Group Latin America. Antimicrobial susceptibility of bacteria causing urinary tract infections in latin American hospitals : results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). *Clin Microbiool Infect* 1999 ; 5, 8 : 478-487
8. Baron EJ, Jones RN. National survey of the in vitro spectrum of piperacillin- tazobactam tested against more than 40,000 aerobic clinical isolates from 236 medical centers. *Diag Microbiol Infect Dis* 1995 ; 21 : 141-151

NOUTĂŢI

AMELIORAREA URTICARIEI CRONICE IDIOPATICE CU L-TIROXINĂ : UN NOU ROL AL TSH-ULUI ÎN RĂSPUNSUL IMUN ?

Asocierea dintre urticaria cronică idiopatică şi tiroidita autoimună este cunoscută, la fel ca şi prevalenţa crescută a anticorpilor antitiroidieni la pacienţii alergici şi la cei cu alte boli autoimune. Însă, mecanismul acestei asocieri este puţin cunoscut. Autorii au evaluat efectele L-tiroxinei asupra simptomelor clinice ale urticariei cronice idiopatice la pacienţii cu tiroidită autoimună, sugerând ipoteza unui nou rol al TSH-ului în sistemul imun. Au fost studiate efectele L-tiroxinei la 20 femei cu diagnosticul menţionat anterior. Pe parcursul tratamentului s-a efectuat monitorizarea free-T_4, free-T_3, a anticorpilor antiperoxidază şi antitiroglobulină, a imunoglobulinelor E totale. La 16 paciente s-a observat o ameliorare importantă a simptomelor urticariene după 12 săptămâni, iar valorile anticorpilor au scăzut la 14 paciente. Mai mult, la 2 paciente cu artrită reumatoidă şi la altele două cu alergie la polen s-a observat scăderea Ig E. Autorii concluzionează că terapia hormonală exclusivă reduce simptomele urticariei cronice idiopatice asociate cu tiroidită autoimună. Ei sugerează un efect stimulator al TSH-ului capabil să producă modificări considerabile ale răspunsului imun şi ale toleranţei imune la pacientele cu tiroidită autoimună, cu distrugerea organelor-ţintă. (Aversano M, Caiazzo P, Iorio G, Ponticiello L, Lagana B, Leccese F. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine : a new TSH role in immune response ? *Allergy* 2005 ; 60 (4) : 489).

Dana Anton

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR **ARTICOLE ORIGINALE**

METODE DE SCREENING AL BACILILOR GRAM-NEGATIVI PRODUCĂTORI DE METALO-ß-LACTAMAZE

Ana-Irina Mereuţă[1], Antonia Poiată[2], Cristina Tuchiluş[2],
Olivia Dorneanu[1], Silvia Nistor[3], Brînduşa Copăcianu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Microbiologie Medicală
Facultatea de Farmacie
2 Disciplina de Microbiologie Farmaceutică
Spitalul Clinic de Urgenţe "Sf. Spiridon" Iaşi
3 Laboratorul de Microbiologie al Ambulatoriului de Specialitate

SCREENING METHODS FOR DETECTION OF METALLO-ß-LACTAMASE PRODUCING GRAM-NEGATIVE RODS (Abstract) : Modified Hodge test and a method using a disk with imipenem plus 1000 mg of EDTA were used to determine the presence of metallo-ß-lactamase producing gram-negative rods among 166 clinical isolates from hospitals in Iaşi and Galaţi. Of 9 imipenem resistant strains found, only one *Pseudomonas aeruginosa* gave positive results with both tests and other two *P. aeruginosa* clinical isolates gave negative resuslts with both tests. The rest of the strains (2 *P. aeruginosa,* 2 *Acinetobacter baumanii,* 1 *Sphingomonas paucimobilis*) gave unconclusive results. These screening methods are useful, simple and accesible to clinical laboratories. PCR is needed to confirm the presence of metallo-ß-lactamase gene in bacteria and to determine the type of the enzymes. **Key words** : METALLO-ß-LACTAMASES, CARBAPENEMS, ANTIBIOTIC RESISTANCE

În condiţiile uzului, dar mai ales abuzului de substanţe antimicrobiene asistăm la o creştere îngrijorătoare a rezistenţei bacteriilor la antibiotice. Agenţi cu spectru larg, precum carbapenemele, consideraţi opţiunea salvatoare în infecţii severe, devin ineficienţi. Începând cu anii 1990 s-au semnalat tot mai multe tulpini de enterobacteriacee, pseudomonade şi alţi non-fermentativi, producătoare de metalo-ß-lactamaze (MBL) iniţial în Japonia şi alte ţări din Asia, ulterior şi în Europa, America de Nord şi de Sud (1,2,3). Aceste enzime, aparţin clasei moleculare B din clasificarea Ambler şi grupului funcţional 3 din clasificarea Bush-Jacoby-Medeiros şi constituie o ameninţare majoră din punct de vedere clinic, datorită proprietăţilor lor de a hidroliza, *in vitro*, toate ß-lactaminele, cu excepţia aztreonamului, fără a fi influenţate de inhibitorii clasici de beta-lactamaze şi de a fi codificate de elemente genetice mobile, integroni, care le asigură o rată înaltă de transmisibilitate (4,5). De aceea detectarea bacililor gram-negativi producători de MBL devine o necesitate pentru eficienţa terapeutică şi controlul diseminării rezistenţei. Normele NCCLS nu recomandă încă un test în acest sens, dar în literatură sunt prezentate câteva metode, majoritatea bazate pe sensibilitatea MBL la inhibiţia cu EDTA, compuşi tiolici, 1,10-fenantrolină (6,7,8,9,10).

Plecând de la ipotezele că în patologia infecţioasă actuală din ţara noastră sunt din ce în ce mai frecvent izolaţi bacili gram-negativi şi că imipenemul este larg administrat, mai ales în secţiile de chirurgie şi terapie intensivă, dar nu numai, prezentul studiul îşi propune cercetarea prezenţei de tulpini rezistente la carbapeneme prin producere de metalo-lactamaze în spitale din Iaşi şi Galaţi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Tulpinile bacteriene. Am studiat bacili gram-negativi multirezistenţi la antibiotice, izolaţi în: laboratorul Spitalului Municipal de Urgenţe din Galaţi (în cursul anului 2003), cel al Spitalului de Boli Infecţioase "Sf. Parascheva" din Iaşi (în perioada februarie 2003 - aprilie 2004) şi cel al Ambulatoriului de Specialitate "Sf. Spiridon" Iaşi (în perioada februarie - iulie 2004) (tab. I). Bacteriile au fost izolate din urină, puroi, spută, lichid pleural, lichid cefalorahidian, hemocultură. Sensibilitatea la imipenem a fost testată prin metoda difuzimetrică.

Pentru evidenţierea producerii de MBL la tulpinile rezistente la imipenem am utilizat: testul Hodge modificat (7,8) şi testul discului imipenem (IPM)-EDTA (9).

Testul Hodge modificat. Pe agar Mueller-Hinton am însămânţat cu tamponul *E. coli* ATCC 25922. Tulpinile de testat, au fost însămânţate în striu gros de la marginea discului cu 10 μg imipenem (bioMérieux Marcy l'Etoile) suplimentat cu sulfat de zinc, plasat în centrul plăcii, spre periferie. Hidroliza imipenemului a determinat distorsionarea zonei de inhibiţie şi a fost interpretată ca rezultat pozitiv (fig.1)

Testul discului imipenem (IPM)-EDTA. Am preparat o soluţie de 0,5 M de EDTA disodic în apă distilată ajustată la pH 8. Tulpina de testat a fost însămânţată pe agar Mueller-Hinton ca pentru antibiograma difuzimetrică şi am plasat, la distanţă convenabilă, două discuri de IPM 10 μg, la unul dintre ele adăugând 10 μl din soluţia de EDTA (cca. 1000 μg). După incubarea peste noapte la 37°C am comparat zonele de inhibiţie, criteriile de pozitivitate fiind pentru *Pseudomonas* spp. o creştere a diametrului cu cel puţin 7 mm, iar pentru *Acinetobacter* diametrul zonei de inhibiţie ≥ 17 mm (un diametru ≤ 14 mm - test negativ) (9) (fig. 2 A, B).

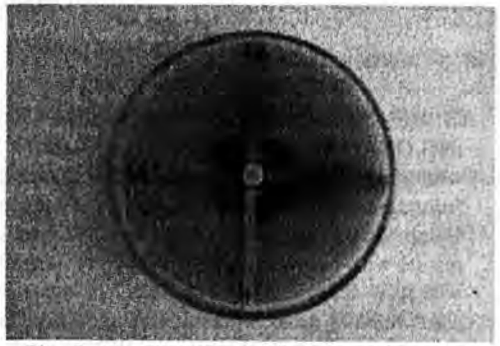


Fig. 1. Test Hodge modificat, pozitiv pentru tulpina 16, negativ pentru celelalte

TABELUL I

Componenţa lotului de studiu

Specii	Nr. tulpini		
	Spitalul Municipal de Urgenţe Galaţi	**Spitalul de Boli Infecţioase Iaşi**	**Ambulatoriul "Sf. Spiridon" Iaşi**
Pseudomonas aeruginosa	10	12	3
Pseudomonas vesicularis	0	1	0
Acinetobacter	2	16	0
Serratia	4	2	0
Klebsiella	11	20	3
Escherichia coli	14	31	4
Enterobacter	4	3	0
Citrobacter	2	1	0
Morganella	4	1	0
Stenotrophomonas maltophilia	1	0	0
Sphingomonas paucimobilis	0	5	0
Salmonella	4	0	0
Providencia	1	0	0
Proteus	0	4	0
Aeromonas	0	1	0
Xantomonas	0	2	0
Total	57	99	10

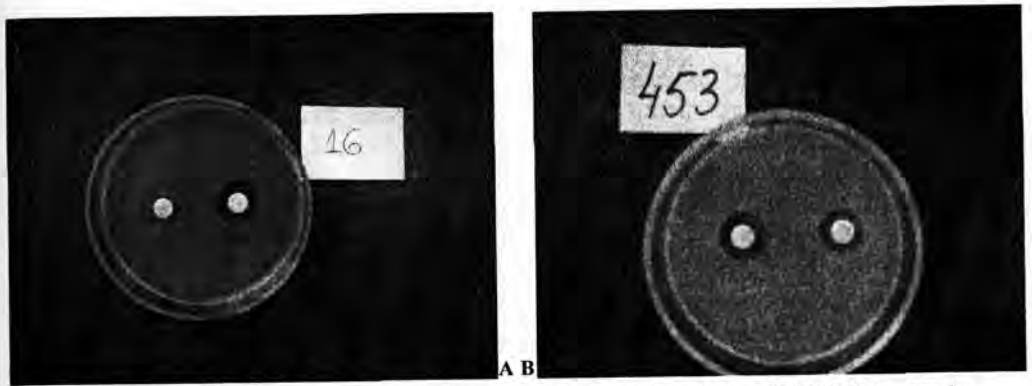


Fig. 2. *Pseudomonas aeruginosa* A. test IPM-EDTA pozitiv B. test IPM-EDTA negativ

TABELUL II

Rezultatele testelor de triaj pentru metalo-ß-lactamaze

Tulpini (nr.)	Test Hodge modificat (nr. tulpini)		Testul discului IPM-EDTA (nr. tulpini)	
	Pozitiv	**Negativ**	**Pozitiv**	**Negativ**
Pseudomonas aeruginosa (5)	1	4	3	2
Acinetobacter baumanii (2)	2	0	0	2
*Stenotrophomonas maltophilia** (1)	1	0	1	0
Sphingomonas paucimobilis (1)	0	1	1	0
Total	4	5	5	4

* Tulpinile *Stenotrophomonas maltophilia* produc in mod natural o metalo-ß-lactamază

REZULTATE

Dintre cele 166 de tulpini studiate, 9 au fost rezistente la imipenem şi testate pentru determinarea producerii de metalo-ß-lactamaze (tab. II). Ponderea tulpinilor rezistente la imipenem în cadrul fiecărui lot a fost diferită: 4 din 57 la Spitalul din Galaţi, 5 din 99 la Spitalul de Boli Infecţioase, 0 din 10 la Ambulatoriul „Sf. Spiridon".

Din 5 izolate de *P. aeruginosa* triate, unul a dat rezultate pozitive şi două au fost negative la ambele teste, celelalte două fiind negative la testul Hodge şi pozitive la IPM-EDTA. Tulpina clar pozitivă la testele de screening a fost izolată în laboratorul Spitalului Municipal de Urgenţe din Galaţi din urina unui pacient de sex masculin internat în clinica de neurologie.

Cele 2 tulpini de *A. baumanii*, deşi pozitive la testul Hodge, au fost negative la testul IPM-EDTA.

Pentru celelalte două specii, interpretarea rezultatelor s-a făcut după criteriile valabile pentru *Pseudomonas* spp., deoarece în literatură nu există date despre modalităţile de detectare a altor tipuri de bacili gram-negativi producători de metalo-ß-lactamaze.

DISCUȚII

Diferențele dintre loturi în ceea ce privește incidența tulpinilor rezistente la imipenem sunt explicabile dacă luăm în considerare profilul unităților sanitare : la Galați, spital municipal, cu secții medicale și chirurgicale, Spitalul de Boli Infecțioase și Ambulatoriul de specialitate confruntate mai ales cu infecții comunitare. Izolatele rezistente la imipenem de la Spitalul de Boli Infecțioase au provenit de la pacienți transferați pentru complicații infecțioase din secții de neurochirurgie și terapie intensivă ale altor spitale. Studii internaționale situează ratele de rezistență la imipenem a *Pseudomonas aeruginosa* între 5 și 20%, iar pentru *Acinetobacter baumannii* între 2,2 și 9% (11). Evaluarea prevalenței metalo-ß-lactamazelor dobândite este dificilă, pentru că, alte mecanisme conferă mai frecvent rezistență la carbapeneme. Totuși, tulpini producătoare de carbapenemaze au determinat izbucniri epidemice cu mortalitate ridicată în Italia, Grecia, Brazilia și New York (3).

La testul Hodge interpretarea este subiectivă și ocazional se înregistrează rezultate fals negative. Testul discului imipenem-EDTA are avantajul unui rezultat obiectiv în urma măsurării zonelor de inibiție. Totuși Yong et al. (2002) constată că discurile IPM-EDTA determină zone de inhibiție mai mici la *Acinetobacter* spp. decât la *Pseudomonas* spp. De asemenea, Lee et al. (2003) arată că testul cu IPM-EDTA a detectat toate tulpinile de *Pseudomonas* producătoare de MBL, în timp ce testul dublului disc IPM-SMA (sarea de sodiu a acidului mercaptoacetic) a depistat toate tulpinile de *Acinetobacter* cunoscute producătoare de MBL. Încercările noastre de utilizare a acidului mercaptoacetic au dat rezultate neconcludente, datorită apariției unei zone largi de inhibiție în jurul discului impregnat cu această substanță.

Rezultatele testărilor noastre sunt destul de divergente, oarecum neconcordante cu cele din literatură : o singură tulpină (*Pseudomonas aeruginosa*) este pozitivă și 2 tulpini (*P. aeruginosa*) sunt negative prin ambele metode. O tulpină *P. aeruginosa* și una *Sphingomonas paucimobilis* prezintă test Hodge negativ și IPM-EDTA pozitiv, iar cele două izolate *Acinetobacter baumanii* sunt pozitive la testul Hodge și negative la IPM-EDTA. În cazurile incerte sunt posibile două explicații : 1) o eroare analitică, datorită lipsei unor martori (tulpini cunoscute producătoare de MBL) ; 2) rezistența la imipenem mediată prin alte mecanisme, lipsa porinelor, efluxul antibioticului, OXA-carbapenemaze (la *Acinetobacter*, ß-lactamaze de clasă D neinhibate de EDTA) asociate sau nu MBL.

CONCLUZII

În spitalele noastre există bacili gram-negativi rezistenți la carbapeneme, unii dintre ei posibil prin sinteză de metalo-ß-lactamaze. Procentul lor nu a fost stabilit, datorită lotului redus și lipsit de omogenitate.

Metodele de screening sunt utile, simple, relativ rapide și accesibile laboratorului clinic. Literatura le recomandă cu o sensibilitate de 83,7% și o specificitate de 97,4% pentru testul Hodge și o sensibilitate de 100% și specificitate de 93,8% pentru testul discului IPM-EDTA (8, 9). Mai trebuie lucrat în direcția dezvoltării unor teste pentru depistarea și a altor tipuri de bacili gram-negativi producători de MBL.

Investigații suplimentare ar trebui făcute pentru elucidarea rezultatelor incerte, precum și confirmarea prezenței metalo-ß-lactamazelor, cu precizarea tipului de enzimă, prin PCR.

BIBLIOGRAFIE

1. Osano E, Arakawa Y et al. Molecular characterization of an enterobacterial metallo ß-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 ; 38 : 71-78.
2. Cornaglia G, ML Riccio, A Mazzariol et al. Appearance of IMP-1 metallo-ß-lactamase in Europe. *Lancet* 1999 ; 353 : 899-900.
3. Jacoby GA, LS Munoz-Price. The new ß-lactamases. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 380-91.
4. Bush K. Metallo-ß-lactamases : A Class Apart. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27 : s 548-53.
5. Bush K. New ß-lactamases in Gram-negative bacteria : diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 1085-1089.
6. Arakawa Y, Shibata N et al. Convenient test for screening metallo-ß-lactamase-producing Gram-negative bacteria by using thiol compounds. *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 : 40-43.
7. Lee K, Lim YS, Yong D, Yum JH, Chong Y. Evaluation of the Hodge test and the imipenem-EDTA double-disk synergy test for differentiating metallo-ß-lactamase-producing isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 2003 ; 41 : 4623-4629.
8. Lee K, Chong Y, Shin HB, Kim YA, Yong D, Yum JH. Modified Hodge test and EDTA-disk synergy tests to screen metallo-ß-lactamase-producing strains of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clin Microbiol Infect* 2001 ; 7 : 88-91.
9. Yong D, Lee K, Yum JH, Shin HB, Rossolini GM, Chong Y. Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo-ß-lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 3798-3801.
10. Walsh TR, Bolmström A. Evaluation of a new Etest for detecting metallo-ß-lactamases in routine clinical testing. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 : 2755-2759.
11. Livermore DM. The impact of carbapenemases on antimicrobial development and therapy. *Curr Opin Investig Drugs* 2002 ; 3 (2) : 59-66.

NOUTĂȚI

ASPECTE PRIVIND ACȚIUNEA SEDATIVĂ ȘI HIPNOTICĂ A EXTRACTELOR DE *Kava kava* ȘI *Passiflora*

Extractele de *Kava kava* (*Piper methysticum* G. Forster, *Piperaceae*) și *Passiflora* (*Passiflora incarnata* L., *Passifloraceae*) acționează asupra sistemului nervos central și periferic fiind utilizate pentru proprietățile lor sedative și hipnotice. Prezentul studiu *in vivo* a fost întreprins pentru a compara efectele pe care un extract de *Kava kava* (extract moale din rădăcini și rizomi standardizat în 50 mg kavalactone), un extract de *Passiflora* (extract moale din partea aeriană standardizat în 4% flavonoide), precum și un preparat de asociere al ambelor extracte le exercită asupra hipermotilității determinate de amfetamină și asupra duratei somnului indus de administrarea subcutană de barbiturice. Dozele administrate prin gavaj au fost : 100 mg/kg pentru extractul de *Kava kava*, 250 mg/kg pentru extractul de *Passiflora* și 350 mg/kg pentru preparatul de asociere (100 mg extract de *Kava kava* + 250 mg extract de *Passiflora*/kg). Datorită unui sinergism de acțiune al ambelor extracte, efectele induse de preparatul de asociere s-au dovedit a fi superioare sumei efectelor induse de fiecare din cele două extracte. Rezultatele obținute prezintă importanță pentru o ulterioară utilizare clinică ; având în vedere efectul sinergic al celor două extracte este posibilă administrarea unor doze mai mici în preparate de asociere (Capasso A, Sorrentino L. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of *Kava kava* and *Passiflora* extracts combination. *Phytomedicine* 2005 ; 12 : 39-45).

Anca Miron

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR **ARTICOLE ORIGINALE**

UNELE ASPECTE PRIVIND ANALIZA ACTIVITĂŢII UNUI SPITAL MILITAR

C. Botez[1], Maria Liliana Iliescu[2], Georgeta Zanoschi[2], B.M. Manole[2], Şt. Olteanu[2]
1 Spitalului Clinic Militar de Urgenţă "Dr. Iacob Cihac" Iaşi
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Sănătate Publică şi Management

SOME ASSPECTS REGARDING THE ACTIVITY ANALYSIS OF A MILITARY HOSPITAL (Abstract): Providing secondary health care for military staff and related perssonel, Clinical Emergency Military Hospital "Dr. Iacob Cihac" it is the biggest hospital among those having the same profile. There are many factors with influence upon hospital's activities. Some factors can be measured (number of beds, the prevalence of a certain disease in population), but also some of them are subjective, creating pressures in hospitals utilization (costs, status of the professionals and hospital, desires of patients and their families). Good statistical information about hospitalized morbidity provides the basis for planning, control and efficient administration and can also serve as an input into the development of more effective preventive health strategies. There are some important differences between public own hospital and military hospital: for public hospitals, the main cause of morbidity is represented of respiratory disease, while for the military hospital on the top are nervous and psychiatryc diseases; also, it is different the proportion of inpatients according to age groups - for public hospitals the main proportion of inpatients is aged more than 45-60 years old, but for the military hospital there are also well represented those aged under 29 years old. The differences between the average length of stay in hospitals is due to hospitalization of psychiatric diseases in public hospitals.

Key words: MILITARY HOSPITAL, PUBLIC OWN HOSPITAL, HOSPITAL'S ACTIVITIES, GOOD STATISTICAL INFORMATION

Actuala cerere de îngrijiri în spitale şi consumul spitalicesc sunt fenomene complexe, guvernate de mai mulţi factori. Dintre cei esenţiali trebuie menţionaţi următorii: accesibilitatea faţă de spital (dependentă şi de transport), disponibilitatea paturilor, prevalenţa bolilor ce necesită spitalizare. Alţi factori care contribuie la dimensionarea fenomenului sunt gradul de specializare a medicilor, costul spitalizării, influenţa altor profesionişti din domeniul medical (asistente medicale, farmacişti, infirmiere), procesul decizional care depinde de pacient şi familia acestuia sau grupul social din care face parte, reputaţia spitalului. Factorii din primul grup sunt măsurabili, cuantificabili; cei din a doua categorie sunt subiectivi, dar se combină cu primii pentru a produce ceea ce numim cererea actuală, al cărei rezultat este consumul medical al populaţiei, însă îngrijirile de sănătate sunt procese dinamice, care răspund constant la dezvoltarea actuală.

În urma analizei înregistrărilor medicale ale pacienţilor trataţi în spitale se obţin valori statistice cu importanţă pentru planificarea şi evaluarea serviciilor spitaliceşti (1). Aceste date pot evidenţia diverse grupuri populaţionale la risc, grupuri care ar trebui urmărite (şi care să fie supuse unui control periodic) şi după ieşirea din spital, în ipoteza unui feed-back corespunzător între asistenţa medicală spitalicească şi asistenţa primară a stării de sănătate (2).

MATERIAL ŞI METODĂ

Spitalul Clinic Militar de Urgenţă Iaşi "Dr. Iacob Cihac" reprezintă o unitate de elită, şi cea mai mare, în cadrul spitalelor de profil din Moldova. Împreună cu policlinicile subordonate din Iaşi şi Bacău, oferă asistenţă medicală spitalicească şi ambulatorie unui număr de şase judeţe din Moldova - Iaşi, Suceava, Botoşani, Neamţ, Vaslui, Bacău. Spitalul este inclus în reţeaua Ministerului Apărării Naţionale.

Pentru analizarea morbidităţii şi a unora dintre factorii care o condiţionează, la personalul asistat medical, arondat Spitalului Clinic Militar de Urgenţă Iaşi, în perioada 1994-2003, s-au utilizat datele înregistrate în foile de observaţii, care constituie fundamentul acestei evaluări.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În urma prelucrării statistice a celor 86.863 cazuri de boală înregistrate în Spitalul Clinic Militar de Urgenţă Iaşi, în perioada 1994-2003, se poate aprecia că, luând în consideraţie variabila temporală, se remarcă un maxim de cazuri spitalizate în anul 1994, valorile cele mai mici înregistrându-se în anul 1998 (tab. I).

Pe parcursul etapei luate în studiu, ponderea pacienţilor internaţi care provin din rândul populaţiei civile creşte, în paralel cu scăderea ponderii personalului cu încadrare militară. Diferenţele dintre cele două categorii sunt evident semnificative (raportul internări civili / militari fiind cel puţin de 2/1), diferenţa cea mai mare între înregistrându-se în anul 2003 (raport internări 5,7/1). Pentru intervalul 1995-2003, peste 50% din internări aparţine celor din mediul rural, fapt explicat prin prezenţa militarilor în termen, recrutaţi după criteriul vârstă, nu şi după mediul de reşedinţă. Marea majoritate a celor care au fost internaţi în intervalul 1995-2003 au avut studii la nivel de şcoală generală sau liceu (peste 90%), doar o mică parte dintre aceştia având studii superioare. Media anuală a internărilor este de 8686 internări, amplitudinea variaţiei numărului de cazuri spitalizate fiind de 2853 cazuri.

Pentru România, structura pe clase de boli a bolnavilor ieşiţi din spital care au beneficiat de serviciile spitaliceşti ale spi-

TABELUL I
Distribuţia cazurilor de boală internate în Spitalul Clinic Militar de Urgenţă Iaşi, pe aparate şi sisteme, 1994-2003

An	Total	Aparat cardio-vascular	Aparat respirator	Aparat digestiv	Aparat osteo-articular	Sistem nervos	Aparat genito-urinar	Sistem endocrino-metabolic
1994	9801	1298	1680	1645	1043	3549	446	140
1995	10018	1305	1727	1720	1084	3560	464	158
1996	9455	1282	1667	1574	1025	3316	433	158
1997	8555	1230	1637	1317	979	2858	399	135
1998	7165	1076	1607	825	878	2243	397	139
1999	8729	824	994	1295	1464	3333	540	279
2000	8184	799	917	1143	1306	3182	516	321
2001	8895	884	936	1255	1440	3465	573	342
2002	7483	866	1282	1601	998	2231	371	134
2003	8578	545	733	1029	523	5466	188	94
Total	**86863**	**10109**	**13180**	**13404**	**10740**	**33203**	**4327**	**1900**

talelor publice, în intervalul 1994-1995, situează pe primul loc afecţiunile aparatului respirator (3). Pentru afecţiunile care au beneficiat de spitalizare în *Spitalul Clinic Militar de Urgenţă Iaşi*, tabloul morbidităţii prezintă unele particularităţi, determinate de specificul populaţiei asigurate, şi anume persoanele încadrate în serviciul militar. Astfel, pe primul loc se situează bolile sistemului nervos şi bolile psihiatrice, urmând, în ordine descrescătoare (diferenţă semnificativă, $t_{calculat} > t_{tabelar}$, p=0.001) bolile aparatului digestiv, ale aparatului respirator, afecţiunile osteo-articulare şi cele ale aparatului circulator (tab. II).

În cadrul spitalelor publice, cele mai multe internări aparţin persoanelor care au depăşit vârsta de 45 - 50 ani, acest fapt fiind corelat cu „îmbogăţirea" statusului morbid odată cu înaintarea în vârstă. Vârsta pacienţilor internaţi în spitalul militar în intervalul 1995-2003 a fost împărţită pe o scală de şase intervale decenale. Se relevă o pondere crescută a grupurilor de vârstă aflate la extreme : 10-19 (20,14%) şi 20-29 ani, şi cei peste 50 ani (29%).

TABELUL II

Principalele cauze de morbiditate spitalizată în Spitalul Clinic Militar de Urgenţă Iaşi, comparativ cu spitalele publice din România

Clasa de boli	Spitalul Militar*		România-spitale publice**	
	rang	% total internări	rang	% total internări
Sist.nervos, psihiatrice	1	38,22%***	5	11,5%
Ap. digestiv	2	15,43%	3	11,5%
Ap. respirator	3	15,17%	1	15,2%***
Sist. osteo-articular	4	12,36%	6	5,4%
Ap. circulator	5	11,63%	2	13,4%

*medie pentru intervalul 1994-2003

** valori pentru anul 2003 (Sursa : Anuar de Statistică Sanitară 2004)

***diferenţă semnificativă faţă de celelalte valori

TABELUL III

Durata medie de spitalizare pe categorii de afecţiuni, Spitalul Militar Iaşi, 1995-2003

Afecţiune	Durata de spitalizare (în zile)		
	Minim	Maxim	Medie interval 1995-2003
Ap. digestiv	5	8	6,22
Ap. respirator	5	7	6,77
Ap. circulator	5	8	6,77
Sistem osteo-articular	7	11	9,11
Traumatisme, intoxicaţii	7	9	8,11
Afecţiuni oftalmologice	3	5	4
Afecţiuni infecto-parazitare	4	7	5,88
Ap. genito-urinar	4	7	5,75
Afecţiuni piele şi ţesut subcutanat	2	4	3
Afecţiuni neuropsihice	6	10	7,75
Afecţiuni endocrino-metabolice	2	5	3,88
Afecţiuni ORL	4	5	4,12
Tumori maligne	8	15	10
Total	**2**	**11**	**6,25**

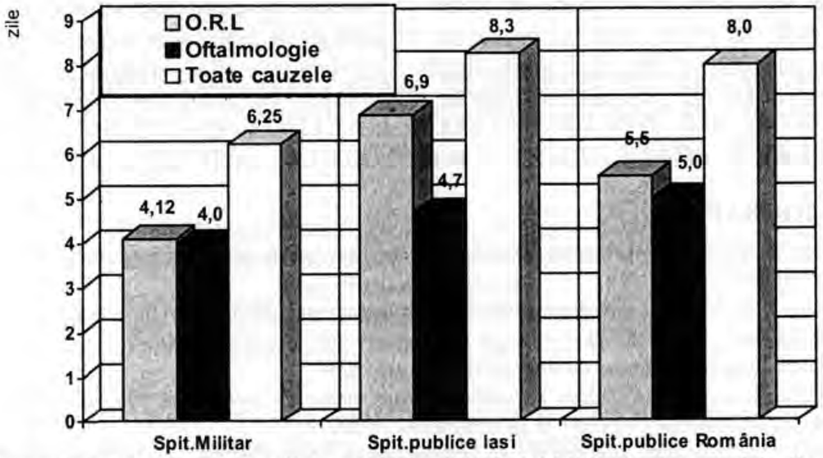


Fig. 1. Comparaţie între duratele medii de spitalizare în Spitalul Militar Iaşi şi spitalele din sectorul public, România

Pentru Spitalul Militar, *cele mai mari durate medii de spitalizare* s-au înregistrat pentru tumori maligne (10 zile), afecţiuni osteo-articulare (9,11 zile), traumatisme şi intoxicaţii (8,11 zile) şi afecţiuni neuropsihice, în aceste cazuri pacienţii necesitând mai mult de o săptămână de spitalizare.

La polul opus, cu *cele mai mici durate medii de spitalizare*, se situează afecţiunile pielii şi ale ţesutului celular subcutanat (3 zile), afecţiunile endocrino-metabolice, cele oftalmologice şi cele din sfera ORL, care au necesitat o spitalizare medie situată în jurul valorii de 4 zile (tab. III).

Există situaţii administrative şi financiare certe care influenţează considerabil durata medie de spitalizare şi determină numărul de paturi pentru o anumită populaţie ; pot fi observate diferenţe între duratele de spitalizare la pacienţi cu acelaşi status social, aceeaşi boală şi, fără îndoială, care se însănătoşesc la fel de repede. Încercarea de a găsi corelaţii între indicatorii de intervenţii chirurgicale, de exemplu, şi alţi factori, cum ar fi venitul pe cap de locuitor sau numărul de medici, produce rezultate care sunt greu de interpretat în comparaţiile inter-ţări.

Analiza comparativă a duratei medii de spitalizare înregistrată la Spitalul Militar Iaşi, şi cele înregistrate pentru spitalele publice din Iaşi şi din România (4) relevă valori mai mici pentru afecţiunile ORL şi cele oftalmologice (Fig. 1).

CONCLUZII

Pe fondul creşterii numărului de internări, evaluarea activităţii spitalelor are drept scop stabilirea unor politici sanitare care să respecte raportul cost/eficienţă şi să asigure un serviciu medical decent, întrucât performanţa spitalelor nu este dată de locul ocupat de acestea în cadrul ierarhizării, ci de calitatea şi complexitatea actului medical.

Pentru durata medie de spitalizare pentru toate cauzele de îmbolnăvire care au beneficiat de spitalizare, deşi analiza este favorabilă Spitalului Militar, menţionăm că nu este posibilă o comparaţie validă, întrucât pentru spitalele din sectorul public, valorile indicatorului sunt puternic influenţate de internările din secţiile de psihiatrie, unde se înregistrează frecvent valori mai mari de 20 sau chiar 30 zile. Alte comparaţii nu sunt posibile, întrucât raportarea cauzelor de morbiditate este diferită pentru Spitalul Militar faţă de cele menţionate în diversele surse de informaţii statistice care caracterizează activitatea din sectorul public.

Cu toate că studiul morbidităţii spitalizate, pe baza clasificării foilor de observaţie clinică, nu oferă decât un aspect deformat al structurii şi dinamicii morbidităţii reale în teritoriu, el constituie o sursă importantă de cunoştinţe ştiinţifice, detaliate, precise ale bolilor ce necesită spitalizarea, ale investigaţiilor efectuate, tratamentelor aplicate, intervenţiilor chirurgicale (5).

BIBLIOGRAFIE

1. Mureşan P. *Manual de metode matematice în analiza stării de sănătate.* Bucureşti : Ed. Medicală, 1989, 391-396.
2. Havriliuc CA, Vitcu L. *Sănătate publică şi management ; Metode epidemiologice - curs.* Iaşi : Lito UMF Iaşi, 1995, 20-23.
3. CCSSDM Bucureşti. *Anuar de Statistică Sanitară 2004.*
4. CCSSDM Bucureşti. *Utilizarea paturilor, durata medie de spitalizare, rulajul bolnavilor, mortalitatea şi cheltuielile bugetare în spitale, 1997-2002.*
5. Bridgman RF. *Hospital utilization. An international study.* Oxford : Oxford Universitary Press, 1979, 2-6.

NOUTĂŢI

MIGDALELE AR PUTEA FI LA FEL DE EFICIENTE CA STATINELE PENTRU CONTROLUL HIPERCOLESTEROLEMIEI

Un studiu recent a arătat că o porţie zilnică de migdale, în cadrul unui regim hipocaloric, favorizează pierderea în greutate şi diminuează de manieră semnificativă riscurile de maladii cardiace, comparativ cu regimurile hipolipidice şi hipocalorice clasice. Acizii graşi mononesaturaţi din migdale, cu efect benefic cardiovascular, sunt foarte săţioşi permiţând satisfacerea apetitului fără a se ingera o cantitate excesivă de alimente. Un alt studiu în aceeaşi direcţie a arătat că la indivizii care ţin un regim bogat în migdale (în care acestea reprezintă 20 % din aportul caloric zilnic total, echivalând cu unul - doi „pumni" de migdale), aportul global de alfa - tocoferol (vitamina E) creşte în medie cu 18,7 %. În plus, indivizii care înlocuiesc 10 % din aportul caloric total prin migdale, îşi cresc nivelul de vitamină E în organism cu 13,7 %. Un al treilea studiu şi-a propus să compare trei variante de regim alimentar : un regim hipolipemiant „clasic", un regim special constituit din cereale bogate în fibre, soia, margarină îmbogăţită în steroli vegetali şi migdale consumate mai ales între prânzuri şi, în fine, un regim alimentar obişnuit, asociat cu administrare de statine. Migdalele au fost folosite în compensaţie izocalorică : o porţie de 28 g migdale oferă 160 calorii, 14 g grăsimi, din care 9 g grăsimi mononesaturate şi 3,5 g grăsimi polinesaturate, precum şi 3 g de fibre, ceea ce reprezintă un atu suplimentar în contextul actual în care alimentaţia nu este, în general, suficient de bogată în fibre. Regimul cu migdale a oferit rezultate spectaculoase, cu o scădere a LDL-colesterolului cu 30 % faţă de regimul hipolipemiant clasic. Această scădere ar fi echivalentă celei obţinute prin administrarea a 20 mg lovastatină pe zi (Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr* 2005 ; 81 (2) : 380-387. Jambazian PR, Haddad E, Rajaram S, Tanzman J, Sabate J. Almonds in the diet simultaneously improve plasma alphatocopherol concentrations and reduce plasma lipids *J Am Diet Assoc* 2005 ; 105 (3) : 449-454).

Redacţia

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

PRIORITIZAREA PRINCIPALELOR PROBLEME DE SĂNĂTATE CU IMPACT ASUPRA ACTIVITĂŢII SPITALUL CLINIC MILITAR DE URGENŢĂ IAŞI "DR. IACOB CIHAC" ÎN PERIOADA 1995-2003

Maria Liliana Iliescu[1], C. Botez[2], Georgeta Zanoschi[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Sănătate Publică şi Management
2 Spitalul Clinic Militar De Urgenţă Iaşi "Dr. Iacob Cihac"

THE PRIORITIZATION OF THE MAIN HEALTH PROBLEMS HAVING IMPACT UPON ACTIVITY OF EMERGENCY MILITARY HOSPITAL "DR. IACOB CIHAC" IAŞI DURING 1995-2003 (Abstract) : The various health problems that are faced by a hospital institution at any given point in time, compete for the usually limited resources that are available, while the health needs are infinite.Therefore, the prioritization process is a key to a functional activity. The prioritization method involves the formal selection criteria and system used to prioritize the health conditions. The Hanlon method is a calitative one, and considers the following criteria : the magnitude of the problem, the severity of the problem, the predicted effectiveness of the intervention, and the feasibility of intervening to adress the problem. This method requires a technique to allocate a score for each criterion and each health condition. According to hospitalized morbidity rates registred between 1995-2003, using prioritization method, we detected the main causes to adress for improving the activity of Emergency Military Hospital "Dr. Iacob Cihac" Iaşi through a better selection of the inpatients and primary health care and community involvement. The presentation of the results situated on the top cardiovascular diseases, and on the last place the bone and articulary diseases. **Key words** : HEALTH NEEDS VS. RESOURCES, HANLON' PRIORITIZATION METHOD, BETTER INPATIENTS SELECTION, PRIMARY HEALTH CARE AND COMMUNITY INVOLVEMENT

Evaluarea în îngrijirile de sănătate necesită un sistem informaţional corect şi bine pus la punct, pentru a putea oferi un fundament sigur în procesul de luare a deciziilor (1,2). Evaluarea pe baza informaţiilor oferă suportul pentru elaborarea unei decizii pertinente care duce la stabilirea obiectivelor, a priorităţilor, elaborarea prognozelor/previziunilor, controlul aplicării deciziei (feedback) şi optimizarea acestuia (3,4). Metodele pentru identificarea şi ierarhizarea problemelor de sănătate sunt cantitative şi calitative, iar morbiditatea spitalizată poate fi utilizată ca bază de date în identificarea şi ierarhizarea problemelor de sănătate specifice unei populaţii date, care de obicei provine din zona de atracţie a unei anumite unităţi spitaliceşti.

Pornind de la aceste considerente, am prioritizat principalele probleme de sănătate care au determinat pentru intervalul 1995-2003 creşterea activităţii Spitalul Clinic Militar de Urgenţă Iaşi, creştere concretizată în durate medii de spitalizare crescute, alături de costuri semnificativ crescute. Scopul acestei analize este de a preciza direcţiile de acţiune în vederea eficientizării activităţii spitalului, şi adaptarea acestei activităţi la presiunea crescută determinată de necesitatea limitării costurilor, dar şi de creşterea necesarului de resurse.

MATERIAL ŞI METODE

Metodologia de lucru are ca punct de plecare metoda Hanlon, care face parte din categoria metodelor calitative utilizate pentru ierarhizarea şi prioritizarea problemelor de sănătate. Această metodă cuprinde: *componenta A*, care reprezintă amploarea problemei; *componenta B*, care reprezintă importanţa/severitatea problemei (urgenţă, gravitate, pierderi economice, implicarea populaţiei); *componenta C*, care reprezintă eficacitatea soluţiei; *componenta D*, care reprezintă fezabilitatea intervenţiei sau a programului (coeficient PEARL). Scorul de prioritate este dat de formula (A+B)C x D

Pentru studiul nostru, componenta A este reprezentată de *ponderea internărilor* tributare unei anumite categorii de afecţiuni din totalul internărilor de toate cauzele pentru intervalul 1995 - 2003). Cu cât ponderea este mai mare, şi scorul acordat va fi mai crescut (scorurile variază între 10 şi 1). Componenta B defineşte severitatea problemei, şi este reprezentată prin *durata medie de spitalizare* pentru o anumită categorie de afecţiuni. Pentru acest criteriu se acordă scoruri, de la 0 (situaţia cea mai favorabilă) la 10 (situaţia cea mai gravă sau mai nefavorabilă). Componenta C evaluează posibilităţile tehnologice, financiare şi de accesibilitate capabile de a influenţa numărul internărilor; se acordă scoruri între 0,5 (problema nu are soluţii, sau acestea sunt prea costisitoare, inaccesibile) şi 1,5 (soluţia este acceptabilă, există, este posibilă). Componenta D este de fapt reflexul unui grup de factori, iar scorul acordat pentru fiecare componentă este de tip binar: DA (un punct)/ NU (0 puncte).

P = pertinenţa (soluţia aleasă sau propusă este cea adecvată)

E = fezabilitatea (soluţia accesibilă din punct de vedere economic)

A = acceptabilitatea (soluţia este acceptată de populaţie)

R = disponibilitatea de resurse

L = legalitatea

REZULTATE

Pentru stabilirea scorurilor corespunzătoare componentei A din metoda Hanlon am luat în considerare primele cinci clase de boli care au beneficiat de spitalizare în cadrul Spitalului Militar Clinic de Urgenţă din Iaşi, în perioada 1995 -2003, în funcţie de ponderea pe care au reprezentat-o din totalul internărilor. Afecţiunile neuro-psihice, care au reprezentat 38,22% din totalul internărilor, au fost apreciate ca având scorul 10. Celorlalte categorii de afecţiuni li s-a stabilit scorul aferent prin utilizarea „regulii de trei simplă", având drept punct de referinţă afecţiunile neuro-psihice. Durata medie de spitalizare este modalitatea de definire a severităţii problemei (componenta B), scorul maxim fiind pentru afecţiunilor osteo-articulare, cu cea mai mare durată medie de spitalizare (tab. I).

Componenta C evidenţiază posibilitatea existentă la nivel de asistenţă primară şi ambulator de specialitate de a rezolva acele cazuri care nu necesită internare, dar care sunt spitalizate din diverse considerente, în special subiective, care ţin atât de pacient, dar şi de medic (pacient din mediul rural, care nu este neapărat subordonat al Ministerului Apărării, internare pentru efectuarea unor investigaţii de rutină, care se pot efectua şi în ambulatoriu, reinternare pentru completarea unor investigaţii care au fost omise la internările anterioare, existenţa unor relaţii empatice între pacient şi medic). Pentru stabilirea scorurilor în cazul componentei D, s-a ţinut cont de existenţa programelor prevenţionale pe categorii de afecţiuni, de structura pe cauze de morbiditate în cadrul fiecărei categorii, de structura pe grupe de vârstă a celor internaţi, de posibilitatea implicării medicului de familie şi a familiei însăşi pentru instituirea şi menţinerea tratamentului şi a unui stil de viaţă echilibrat.

TABELUL I

Ponderea şi durata medie de spitalizare pentru primele cinci clase de afecţiuni spitalizate în Spitalului Militar Clinic de Urgenţă din Iaşi, în perioada 1995 -2003

Afecţiuni	% din total internări	Durata medie de spitalizare
Neuro-psihice	38,22%	7,75 zile
Digestive	15,43%	6,22 zile
Respiratorii	15,17%	6,77 zile
Osteo-articulare	12,36%	9,11 zile
Cardiovasculare	11,36%	6,77 zile

TABELUL II

Scorurile finale obţinute prin metoda Hanlon pentru principalele clase de afecţiuni spitalizate în Spitalului Clinic Militar de Urgenţă Iaşi în perioada 1994-2003

Rang	Afecţiuni	Componente Metoda Hanlon - scoruri finale				
		A	B	C	D	(A+B)CxD
IV	Neuropsihice	10	9	1,0	3	57
II	Digestive	4	7	1,5	4	66
III	Respiratorii	4	8	1,0	5	60
V	Osteo-articulare	3	10	1,0	2	26
I	Cardio-vasculare	3	8	1,5	5	82,5

Prioritizarea finală a principalelor cauze de morbiditate spitalizată înregistrate la Spitalul Militar- Iaşi clasează pe primul loc ca importanţă bolile cardiovasculare, care beneficiază de programe de prevenţie primară şi secundară bine fundamentate prin politicile de sănătate, dar care continuă să fie o problemă de sănătate publică. Bolile digestive sunt pe locul doi , iar pe locul trei se situează bolile aparatului respirator. Al patrulea loc este ocupat de bolile neuropsihice, pentru care frecvenţa internărilor poate fi redusă prin creşterea importanţei suportului social. Pe locul cinci se situează bolile aparatului osteo-articular (tab. II).

DISCUŢII

Numeroase studii efectuate au arătat că la reducerea mortalităţii şi a morbidităţii într-o populaţie serviciile de sănătate - respectiv serviciile de îngrijiri de sănătate - contribuie cu numai 11-13%, în timp ce stilul de viaţă - în care este inclus şi nivelul de trai corespunzător dezvoltării socio-economice a microgrupului, comunităţii sau ţării din care individul face parte - contribuie cu 43-45%, în timp ce condiţiile de mediu şi biologia umană cu 27% (5).

În cazul afecţiunilor neuro-psihiatrice, o pondere mare o deţine categoria celor diagnosticaţi cu „intelect la limită", ponderi care variază, pentru perioada 1995-2003, între 30 şi 52%. Aceşti pacienţi trebuie să beneficieze de îndrumare şi consiliere profesională pe parcursul efectuării stagiului militar, de plasare profesională selectivă, pentru evitarea unor accidente sau incidente specifice mediului militar. Pornind de la aceste considerente, este necesară prezenţa psihologului ca instrument de intermediere a posibilelor situaţii conflictuale.

Din totalul afecţiunilor digestive, boala ulceroasă şi hepatopatiile - afecţiuni în care stilul de viaţă au un rol major- reprezintă peste două treimi. Deşi pare uşor de elaborat un program de prevenire şi monitorizare a bolilor digestive, stilul de viaţă este cel mai greu de influenţat. Afecţiunile aparatului respirator care au necesitat spitalizare, sunt preponderent boli cronice, însă au fost internate şi multe cazuri de pneumonii şi tuberculoză pulmonară, care beneficiază de prevenţie specifică, dar care au şi un determinism socio-economic marcat.

Bolile degenerative ale articulaţiilor sunt majoritare în categoria afecţiunilor aparatului osteo-articular (peste 50%), iar pacienţii care au fost spitalizaţi aparţin în special grupurilor de vârstă peste 41 ani, şi sunt din mediul urban.

Bolile aparatului cardio-vascular cel mai frecvent spitalizate în secţia de profil din cadrul Spitalului Militar au fost reprezentate de hipertensiunea arterială (HTA) şi cardiopatia ischemică (CPI). Ambele afecţiuni beneficiază de profilaxie primară, care priveşte factorii de risc exogeni, cu menţiunea specială a stresului care, la categoria noastră de asiguraţi, este potenţat prin natura ocupaţiei. Alături de managementul stresului, dispensarizarea persoanelor care au tensiunea arterială „la limită” poate scădea frecvenţa internărilor. Realizarea unei bune comunicări, şi menţinerea constantă a legăturii cu medicul de familie este benefică pentru pacient. Perioada de spitalizare trebuie să reprezinte nu numai o asistenţă strict specializată, ci trebuie folosită şi pentru responsabilizarea bolnavului faţă de propria sănătate.

CONCLUZII

Metodele de a stabili priorităţile specifice planificării sanitare sunt numeroase, însă motivaţia oricărei acţiuni de planificare / prioritizare trebuie să fie regăsită în starea de sănătate a populaţiei, exprimată prin „creşterea” acesteia.

Este necesar ca spitalele să furnizeze asistenţă secundară şi terţiară cost-eficace şi să contribuie activ la îmbunătăţirea stării de sănătate şi la satisfacerea pacienţilor. Spitalele ar trebui să sprijine activ furnizarea îngrijirilor primare de sănătate în zonele pe care le servesc, să se concentreze pe servicii de specialitate ce necesită tehnologie şi abilităţi care pot fi în mod eficient acordate numai în unităţile spitaliceşti, să îşi evalueze performanţa în termeni de stare de sănătate, calitate a vieţii, satisfacţie a pacientului şi contribuţie cuantificabilă la sănătatea comunitară. Posibilitatea de a influenţa scăderea internărilor depinde şi de dorinţa medicilor de a o realiza, evitându-se conflictul de interese prin integrarea aspiraţiilor individuale cu obiectivele organizaţiei spitaliceşti.

BIBLIOGRAFIE

1. Brooks RG. *Health status measurement : A perspective on change.* Londra : Ed. MacMillan, 1995.
2. Popescu AlAl. *Economie şi administraţie sanitară.* Bucureşti : Ed. Medicală, 1988, 39-45.
3. Zweifel P, Bayer Fr. *Health Economics.* Londra : Oxford University Press, 1997, 8-10.
4. Marcu A, Marcu MGr, Vitcu L et al. *Metode utilizate în monitorizarea stării de sănătate publică.* ISP Bucureşti, 2002, 229-243.
5. Enăchescu D, Marcu MGr. *Sănătate publică şi Management Sanitar.* Bucureşti : Ed. ALL, 1995, 5-7.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

STUDIU ASUPRA SPAŢIULUI CROMATIC DENTAR

V. Burlui[1], Corina Bortă[1], Narcisa Vrânceanu[2], B. Bortă[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Clinica Protetică Dentară
Disciplina Edentaţie Parţială Redusă
2 Universitatea Tehnica "Gh. Asachi" Iaşi
Facultatea Textile
3 Universitatea Piteşti
Facultatea de Ştiinţe

A STUDY ABOUT DENTAL CHROMATIC SPACE (Abstract) : Dental chromatic space has been the topic for many studies and most of all indicated that dental structures are very versatile from the colour point of view, therefore a proper shade selection is difficult to made. Our study made a comparison between the shades of dental structures of men and women of different ages, the measurements being done in three regions : incisal, middle and cervical. We used a spectrophotometer SpectraFlash 600 and the PC programme DataMaster version 2.3 for both chromatic determinations and the statistical evaluations. The study proved that there are no major differences between the dental shades of men and women ; meanwhile chroma increases with age and from incisal to cervical regions. Also, value increases from incisal to cervical region. **Key words** : DENTAL SHADE, CHROMA, VALUE, HUE, DENTAL SPECTROMETRY

Studiile lui Sproull (1,2) au arătat că dinţii naturali prezintă o mare varietate cromatică, domeniul principal de culoare din spectrul vizibil pe care îl acoperă aceştia fiind situat în intervalul galben-galben roşu, cu variaţii atât de saturaţie cât şi de luminozitate a nuanţei. Pentru a evalua atât diversitatea de culori caracteristică structurilor dentare naturale cât şi pe cea necesară materialelor din care se vor realiza reconstituiri dentare, au fost realizate o multitudine de studii, dintre care de referinţă rămân cele efectuate de Hayashi şi Clark, care au făcut muncă de pionierat în acest domeniu. Toate studiile efectuate până în prezent au relevat caracterul versatil al culorilor şi importanţa unei cunoaşteri amănunţite a modului în care operează acestea la nivelul cavităţii orale, precum şi limitele pe care le implică metodele de determinare a culorii în cabinetul stomatologic.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a avut în vedere evaluarea variabilităţii cromatice a unităţilor dentare în vederea stabilirii intervalului de culoare acoperit de acestea, pentru a putea aprecia ulterior măsura în care este posibilă înregistrarea parametrilor culorii cu ajutorul cheilor de culori utilizate în practică precum şi gradul în care este posibilă refacerea şi din punct de vedere cromatic a echilibrului estetic dento-somato-facial. Am utilizat în acest scop un spectrofotometru cu înregistrare SpectraFlash 600, conectat la un PC pe care se afla instalat programul DataMaster versiunea 2.3, ambele provenind de la firma DataColorInternational.

Din punct de vedere tehnic măsurătorile presupun respectarea următoarelor etape:

- calibrarea aparatului:

luminozitate maximă-etalon de alb pur;

luminozitate minimă - etalon de negru pur.

Recalibrarea aparatului se face înainte de orice determinare care survine după modificare poziţiei probei, determinările fiind imposibile în alte condiţii datorită blocării programului. Deplasarea probei se face automat de-a lungul a două axe, x şi y, prin intermediul modulului de aplicaţie răspunzător de acest lucru, parametrii fiind stabiliţi de către operator. Astfel a fost posibilă efectuarea de înregistrări cu privire la culoarea unităţilor dentare, a mostrelor din cheile de culori şi a coroanelor la nivelul 1/3 incizale, 1/3 medii, 1/3 cervicale.

- poziţionarea probei la nivelul dispozitivului de fixare: 3 determinări succesive la nivelul aceleiaşi zone din probă pentru aprecierea reproductibilităţii poziţiei probei şi acurateţea determinărilor.
- determinarea culorii probelor (trei determinări succesive pentru fiecare dintre cele trei zone investigate (1/3 incizală, 1/3 medie şi 1/3 cervicală). Se pot face mai multe determinări succesive ale probei aflate în aceeaşi poziţie iar valoarea înregistrată va fi o medie a acestora. Datele obţinute sunt arhivate de către programul utilizat şi pot fi folosite pentru a genera grafice. Probele sunt aplicate pe un fundal negru datorită translucidităţii lor.
- înregistrarea grafică.

Metoda prezintă avantajul de a permite realizarea de determinări care presupun intervenţia minimă a operatorului, deci cu o marjă redusă de eroare. De asemenea datele înregistrate sunt stocate în baza de date şi pot fi utilizate ulterior, ori de câte ori este nevoie.

Precizăm că aparatul era dotat cu un suport special pentru probe cu diametru mic (de până la 5 mm). De asemenea, s-a ales opţiunea „structuri translucide", la valorile obţinute luându-se în calcul şi gradul de reflectanţă al fundalului negru.

Pentru măsurători s-au folosit 49 dinţi umani proaspăt extraşi, curăţaţi, igienizaţi şi stocaţi în ser fiziologic. Măsurătorile s-au efectuat în aceeaşi zi în care s-au extras dinţii. Distribuţia dinţilor pe grupe de vârstă şi sex a fost cea din tabelul I.

REZULTATE

Dintele uman natural sau reconstituirile metalo-ceramice nu pot fi considerate mostre optime din punctul de vedere al determinării culorilor datorită dimensiunilor lor foarte mici. Suprafeţele dinţilor naturali sau artificiali mai prezintă şi un anumit luciu, o strălucire, o textură şi o formă variabile, fapt care face din poziţionarea probelor un demers foarte dificil. Un alt aspect care îngreunează aceste determinări este reprezentat de transluciditatea acestor structuri (5,6).

S-a luat în calcul ca sursă de lumină, lumina naturală (sursa D din sistemul de surse standard al sistemului CIE L*a*b*, unde L* este luminozitatea nuanţei, a* este coordonata de pe axa galben-albastru iar b*este coordonata de pe axa roşu-verde). Rezultatele studiului au fost înregistrate sub formă de grafice generate de către programul DataMaster V2.3 şi au fost sintetizate în tabelul II.

TABELUL I

Structura lotului de studiu

VÂRSTĂ	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	Total
FEMEI	2	3	4	5	5	3	22
BĂRBAŢI	3	4	5	5	6	4	27
SUBTOTAL	5	7	9	10	11	7	49

TABELUL II

Valori medii ale dimensiunilor culorii în sistemul CIELAB pentru dinţii umani naturali

Localizare	Sex	Vârsta	L*	a*	b*
1/3 incizală	femei	0-31 ani	72,12±0,98	6,9±0,37	17,4±1,71
		>31 ani	71,52±1,01	6,8±0,71	17,87±1,42
	bărbaţi	0-31 ani	70,73±0,51	7,3±0,72	16,91±1,42
		>31 ani	69,25±1,47	7,12±0,47	17,41±0,71
1/3 medie	femei	0-31 ani	74,12±1,10	6,9±1,37	18,21±1,22
		>31 ani	72,35±1,72	7,1±0,98	18,47±0,67
	bărbaţi	0-31 ani	71,3±1,47	7,5±0,47	17,42±1,37
		>31 ani	70,24±2,15	7,3±0,12	17,67±0,98
1/3 cervicală	femei	0-31 ani	71,37±1,27	7,9±0,62	18,90±0,52
		>31 ani	69,45±1,22	7,4±0,21	19,10±0,85
	bărbaţi	0-31 ani	70,42±2,43	7,51±0,33	17,82±0,47
		>31 ani	68,12±1,98	7,71±0,42	18,01±0,73

TABELUL III

Variaţia Δ L* între cele două grupe de vârstă în cadrul aceleiaşi categorii de sex

Localizare	Vârsta	Δ L*
1/3 incizală	0-31 ani	1,39±0,98
	>31 ani	2,27±1,01
1/3 medie	0-31 ani	2,82±1,10
	>31 ani	2,11±1,72
1/3 cervicală	0-31 ani	0,95±0,27
	>31 ani	1,33±0,92

TABELUL IV

Variaţia Δ a* între cele două categorii de sex în cadrul aceleiaşi grupe de vârstă

Localizare	Sex	Δ a*
1/3 incizală	femei	0,1±0,29
	bărbaţi	0.18±0,08
1/3 medie	femei	0.2±0,02
	bărbaţi	0,2±0,12
1/3 cervicală	femei	0,5±0,39
	bărbaţi	0,2±0,08

TABELUL V

Variaţia Δ a* între cele două grupe de vârstă în cadrul aceleiaşi categorii de sex

Localizare	Vârsta	Δ a*
1/3 incizală	0-31 ani	0,14±0,98
	>31 ani	0,32±1,01
1/3 medie	0-31 ani	0,6±1,10
	>31 ani	0,2±1,72
1/3 cervicală	0-31 ani	0,39±0,27
	>31 ani	0,31±0,92

TABELUL VI

Variaţia Δ b* între cele două categorii de sex în cadrul aceleiaşi grupe de vârstă

Localizare	Sex	Δ b*
1/3 incizală	femei	0,47±0,29
	bărbaţi	0.5±0,08
1/3 medie	femei	0.26±0,02
	bărbaţi	0,25±0,12
1/3 cervicală	femei	0,2±0,39
	bărbaţi	0,19±0,08

TABELUL VII

Variaţia Δ b* între cele două grupe de vârstă în cadrul aceleiaşi categorii de sex

Localizare	Vârsta	Δ b*
1/3 incizală	0-31 ani	0,49±0,98
	>31 ani	0,46±1,01
1/3 medie	0-31 ani	0,79±1,10
	>31 ani	0,8±1,72
1/3 cervicală	0-31 ani	1,08±0,27
	>31 ani	1,09±0,92

Studiul a arătat că nu există diferenţe semnificative între culorile înregistrate în cazul unităţilor dentare de la femei şi cele de la bărbaţi (tab. III).

Pentru a putea stabili cât mai exact intervalul cromatic ocupat de dinţii umani naturali precum şi existenţa eventualelor diferenţe de culoare, am avut în vedere evaluarea variaţiilor cromatice de la nivelul structurilor dentare atât pe direcţia galben-albastru cât şi pe direcţia verde- roşu în cadrul aceleiaşi categorii de vârstă precum şi în cadrul aceleiaşi categorii de sex (tab. IV, V, VI, VII).

DISCUŢII

Analiza detaliată a măsurătorilor efectuate pentru cele trei zone de culoare investigate la nivelul fiecărei probe a demonstrat faptul că din punct de vedere cromatic diferenţele sunt mici, variaţiile încadrându-se într-un interval foarte îngust. Dinţii naturali proaspăt extraşi au fost introduşi în salivă artificială pentru a-şi conserva culoarea până la efectuarea măsurătorilor care s-au realizat în aceeaşi zi cu extracţiile (7,8). Dinţii extraşi au fost mai întâi curăţaţi şi analizaţi prin inspecţie. Un dinte natural este de obicei analizat atunci când este umed (9,10). S-a demonstrat că valorile înregistrate pentru dinţii umezi sunt complet diferite de cele înregistrate când dinţii sunt uscaţi, ceea ce arată necesitatea înregistrării culorilor atât cu dinţii uscaţi pentru sesizarea eventualelor detalii de microstructură (11,12), cât şi cu dinţii umezi pentru a trage o concluzie corectă cu privire la culoarea reală. De asemenea, dinţii utilizaţi în cadrul testărilor au acoperit întreaga arie de vârste pentru cele două sexe.

Se poate observa că nu există diferenţe semnificative între culorile dinţilor masculini şi cele ale dinţilor feminini. Culoarea dinţilor are tendinţa de a se accentua cu vârsta, dinţii devenind mai galbeni şi mai întunecaţi la nivelul treimii medii şi mai roşcaţi la nivelul treimii incizale (13,14).

Se poate observa şi faptul că L*, deci luminozitatea descreşte pe măsură ce ne apropiem de regiunea cervicală şi spre incizal, cea mai luminoasă fiind porţiunea medie a dinţilor (15) .

Din punctul de vedere al coordonatei a* (axa-galben albastru), se poate observa că cele mai mari valori se înregistrează în regiunea cervicală şi că acestea scad semnificativ spre treimea incizală (15,16).

În cazul coordonatei b*(axa roşu-verde), cele mai mari valori se înregistrează în regiunea cervicală cu o scădere semnificativă spre incizal.

CONCLUZII

Culoarea unităţilor dentare apare ca rezultat al comportamentului luminii la acest nivel. Astfel este descrisă prezenţa a patru fenomene: *reflexia difuză* a unei cantităţi de lumină la interfaţa dinte - mediu înconjurător, *reflexia speculară* a luminii la interfaţa dinte - peliculă de suprafaţă, *transmiterea* unei părţi din fascicolul luminos incident prin structura dentară (fenomen caracteristic structurilor translucide aşa acum este dintele uman), şi absorbţia şi difuziunea unei cantităţi de lumină în interiorul structurii dentare (17,18).

Studiile au demonstrat că cea mai mare influenţă asupra culorii finale a unei structuri dentare o are acest ultim fenomen de absorbţie şi difuziune a luminii în interiorul dintelui, deoarece aceste fenomene se petrec de o manieră neregulată şi complet dependent de structura intrinsecă, microscopică a dintelui de studiat (19,20). La nivelul smalţului, de aceste fenomene sunt răspunzătoare prismele de smalţ şi dispoziţia acestora, iar la nivelul dentinei fenomenul este modulat de tubulii dentinari, culoarea finală a unei structuri dentare depinzând în cea mai mare măsură de modul în care este dispersată şi absorbită lumina în interiorul său precum şi de coeficientul de absorbţie caracteristic fiecărui dinte în parte. Ca urmare, modificările de culoare înregistrate între cele trei regiuni investigate ale dinţilor, variaţiile existente între dinţii aparţinând celor două sexe precum şi variaţiile de culoare care se înregistrează o dată cu înaintarea în vârstă îşi găsesc explicaţia în variaţiile care apar în dispunerea prismelor de smalţ şi tubulilor dentinari precum şi în modificarea grosimii straturilor de smalţ şi dentină.

BIBLIOGRAFIE

1. Sproull RC. Color matching in dentistry. Part I. Practical applications of the organization of color. *J Prosthet Dent* 1973 ; 28 : 356-372.
2. Sproull RC. Color matching in dentistry. Part II. Practical applications for the organisation of color. *J Prosthet Dent* 1973 ; 29 : 556-566.
3. Wyszecki G, Stiles WS. *Color science : concepts and methods, quantitative data and formulae.* 2nd ed. John Wiley ; 1982.
4. Vallittu PK, Vallittu ASJ, Lassila VP. Dental aesthetics - a survey of attitudes in different groups of patients. *J Dent* 1996 ; 24 : 335-338.
5. *** Commission internationale de l'eclairage : colorimetry (Official recommendations of the international commission on illumination). *Publication CIE No.15* (E-1.3.1). Paris : Bureau Central de la CIE ; 1971.
6. Donahue JL, Goodkind RJ, Schwabacher WB, Aeppli DP. Shade color discrimination by men and women. *J Prosthet Dent* 1991 ; 65 : 699-703.
7. Van der Burgt TP, ten Bosch JJ, Borsboom PC, Kortsmit WJ. A comparison of new and conventional methods for quantification of tooth color. *J Prosthet Dent* 1990 ; 63 : 155-162.
8. Douglas RD. Precision of in vivo colorimetric assessments of teeth. *J Prosthet Dent* 1997 ; 77 : 464-470.
9. Goodkind RJ, Keenan K, Schwabacher WB. Use of a fiberoptic colorimeter for an in vivo color measurement of 2830 anterior teeth. *J Prosthet Dent* 1987 ; 58 : 511-519.
10. Jahangiri L, Reinhardt SB, Mehra RV, Matheson PB. Relationship between tooth shade value and skin color : an observational study. *J Prosthet Dent* 2002 ; 87 : 820-834.
11. Johnston WM, Kao EC. Assessment of appearance match by visual observation an clinical colorimetry. *J Dent Res* 1989 ; 65 : 819-822.
12. Schwabacher WB, Goodkind RJ, Lua MJR. Interdependence of the hue, value, and chroma in the middle site of anterior human teeth. *J Prosthodontics* 1994 ; 3 :
13. Joiner A. Tooth colour, a review of the literature. *J Dent* 2004 ; 32 : 3-12.
14. Ko CC, Tantbirojn D, Wang T, Douglas WH. Optical scattering power for characterization of mineral loss. *J Dent Res* 2000 ; 79 : 1584-1589.
15. Lemire PA, Bruce B. *Color in dentistry*. J.M. Ney Comp, 1988.
16. Preston JD. Current status of shade selection and color matching. *Quintessence Int* 1985 ; 1 : 47-58.
17. Leon JM. Shade selection-the art and science of color matching. *Quintessence Int* 1982 ; 13 : 851-859.
18. Goldstein GR, Schmitt GW. Repeatability of a specially designed intraoral colorimeter. *J Prosthet Dent* 1993 ; 69 : 616-619.
19. Lund PS, Aquilino SA, Dixon DL.Evaluation of the color and appearance of a new textured opaque porcelain. *Int J Prosthodont* 1991 ; 4 : 548-554.
20. Miller LL. Shade matching. *J Esthetic Dent* 1993 ; 5 : 143-153.

NOUTĂŢI

STUDIU PRELIMINAR PRIVIND EFECTELE RADIOPROTECTOARE ALE MANGIFERINEI

Mangiferina, o glucozilxantonă izolată din *Mangifera indica* L. (*Anacardiaceae*, mango), are proprietăţi antidiabetice, antineoplazice, antivirale şi hipolipemiante. Efectele radioprotectoare ale unor concentraţii variate de mangiferină (0,25-100 mg/kg corp) au fost evidenţiate pe şoareci $\text{DBAxC}_{57}\text{BL}$ după expunere la radiaţii gamma (10 Gy). Administrarea unor doze diferite de mangiferină, cu o oră înainte de iradiere, a redus considerabil intensitatea efectelor adverse şi a prelungit durata de viaţă a animalelor. Efectul radioprotector al mangiferinei a fost maxim la doza de 2 mg/kg corp, după care a scăzut în intensitate (Jagetia GC, Baliga MS. Radioprotection by mangiferin in $\text{DBAxC}_{57}\text{BL}$ mice : a preliminary study. *Phytomedicine* 2005 ; 12 (3) : 209-215).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

PREVENIREA FRACTURILOR RADICULARE CU AJUTORUL PIVOTURILOR ARMATE CU FIBRE DE STICLĂ

Anca-Mihaela Viţalariu[1], **R. Comăneci**[2], **Monica Silvia Tatarciuc**[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina Tehnologia Protezelor Dentare
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iaşi
Facultatea Ştiinţa şi Ingineria Materialelor
2 Catedra de Prelucrări plastice şi Tratamente termice

THE ROOT FRACTURE PREVENTION USING GLASS FIBER REINFORCED POSTS (Abstract): The aim of this study was to evaluate the fracture strength and mode of failure of endodontically treated teeth reconstructed with glass fiber reinforced posts. Twenty maxillary central incisors, extracted for periodontal reasons, were divided in 2 groups: gr.1 - glass fiber posts, and gr.2 - control (endodontically treated but without posts). All samples were embedded in resin bloks and mounted in stainless steel cylinders for the compressive test. The force was applied on oral surface of the crown, until the failure occured. The compressive loads at failure were recorded and compared with the statistical method Student *t*. The mode of failure of the specimens were also evaluated. The statistical analysis of the force values showed no significant difference between the groups. In conclusion, because of their low Young's modulus, the non-metallic posts made of resin composite reinforced with glass fibers have a protective effect on the dental tissues, the recorded mode of failure being very similar with the control group. **Key words**: POST, GLASS FIBER, ROOT FRACTURE

Este binecunoscut faptul că dinţii trataţi endodontic prezintă un risc de fractură mai crescut decât dinţii vitali. Caputo şi Standlee (1) au stabilit încă din 1976 că amplasarea unui pivot radicular nu are rolul de a consolida dintele, ci doar de a asigura retenţia materialului din care se realizează reconstituirea coronară. Preţul plătit pentru obţinerea acestei retenţii suplimentare este, din păcate, creşterea riscului de fracturare a dintelui. Acest lucru a fost şi continuă să fie un subiect de dispută în literatura de specialitate (2).

În scopul înlăturării dezavantajelor pivoturilor radiculare metalice (risc crescut de coroziune, frecvente fracturi radiculare verticale, îndepărtarea dificilă din rădăcină după cimentare, deficienţe estetice etc.) au fost realizate pivoturi prefabricate nemetalice, din ceramică şi din răşini armate cu fibre de carbon, sticlă (cuarţ) şi polietilenă.

Firma RTD (Franţa) a fost prima care a lansat, în 1990, un pivot nemetalic din răşină epoxidică armată cu fibre de carbon. Principalul avantaj al acestor pivoturi constă în faptul că valoarea modulului de elasticitate este 21 GPa, foarte apropiată de cea a dentinei (18 GPa) şi mult mai mică decât a pivoturilor metalice (200 GPa). Acest lucru favorizează distribuţia omogenă a solicitărilor de-a lungul pivotului şi reduce riscul de apariţie a fracturilor radiculare. În plus, aceste pivoturi se fixează prin tehnici adezive, cu cimenturi pe bază de răşini, ceea ce permite obţinerea unei retenţii optime a pivotului cu o preparare minimă a substructurii organice. Un alt avantaj al acestor pivoturi este posibilitatea de a fi îndepărtate din canalul radicular prin frezaj, permiţând astfel reintervenţia endodontică atunci când situaţia o impune (3).

Un neajuns al pivoturilor cu fibre de carbon este culoarea lor închisă, care accentuează problemele cromatice deja existente în cazul dinţilor trataţi endodontic. Având în vedere că exigenţele estetice ale pacienţilor sunt din ce în ce mai mari, producătorii au lansat pe piaţă pivoturi estetice armate cu fibre de sticlă, de cuarţ, de polietilenă (Ribbond), pivoturi din răşini acetalice şi pivoturi ceramice.

Pivotul SNOWLIGHT (Carbotech-Franţa) este compus dintr-o matrice epoxidică şi din fibre unidirecţionale de sticlă (siliciu-zirconiu) care reprezintă 60% din volum şi care au rol de armătură pentru creşterea rezistenţei. Proprietăţile biomecanice ale pivotului sunt determinate de caracteristicile celor două elemente componente (răşină şi fibre de sticlă), de anizotropia axială şi de geometria pivotului.

Snowpost are formă cilindro-conică şi este disponibil în diverse diametre (1- 1,6 mm), putând fi utilizat în aproape orice situaţie clinică, chiar şi în cazul canalelor foarte înguste, cum sunt cele ale incisivilor mandibulari. Aceste pivoturi sunt albe şi radioopace, iar utilizarea lor, în asociere cu răşini compozite pentru realizarea reconstituirii coronare, a sporit abilitatea de a reproduce culoarea şi transluciditatea dintelui natural, lucru deosebit de important când pentru restaurarea finală este aleasă o proteză unidentară integral ceramică sau polimerică.

Acest studiu „in vitro" şi-a propus testarea rezistenţei la fractură a dinţilor reconstituiţi cu pivoturi radiculare prefabricate nemetalice armate cu fibre de sticlă (Snowlight / Carbotech-Franţa) (fig. 1).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru experiment au fost utilizaţi 20 incisivi centrali maxilari, extraşi din raţiuni parodontale. Dinţii au fost selectaţi pe baza următoarelor criterii: dimensiunile lor să fie cât mai apropiate, să fie integri, fără leziuni carioase, fisuri sau abrazii. Ei au fost apoi împărţiţi în 2 grupe a câte 10:

- grupul 1 - dinţi restauraţi cu pivot prefabricat din compozit armat cu fibre de sticlă Snowlight;
- grupul 2 (martor) - dinţi cu tratament endodontic dar fără pivot radicular.

În vederea testării, dinţii din ambele grupe au fost trataţi endodontic şi obturaţi radicular prin tehnica condensării laterale.

Dinţii din grupul *martor* au fost şlefuiţi

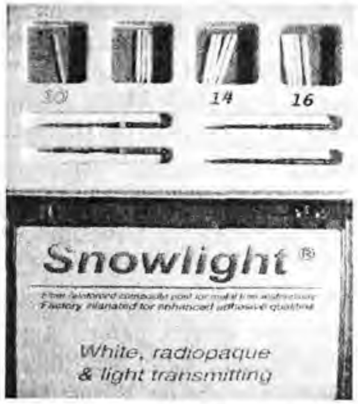


Fig. 1. Pivoturi cu fibre de sticlă Snowlight

Fig. 2. Aplicarea cimentului pe pivot

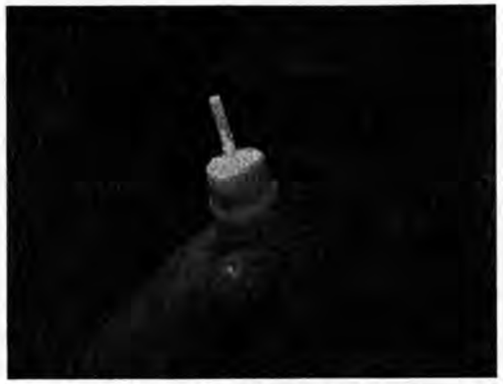


Fig. 3. Fotopolimerizarea cimentului

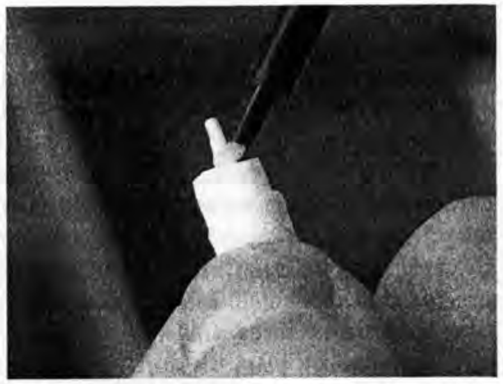


Fig. 4. Reconstituirea coronară din compozit

în vederea acoperii cu coroane de înveliş metalice turnate

La dinţii din *grupul experimental* au fost secţionate coroanele anatomice la 2 mm distanţă de joncţiunea smalţ-cement. S-au preparat lojele radiculare cu frezele calibrate furnizate de producător, conservând 3 mm din gutapercă în zona apicală pentru a asigura sigilarea spaţiului endodontic. Capetele pivoturilor au fost secţionate cu un disc diamantat, la 4 mm de suprafaţa de secţiune a dintelui. Lojele au fost spălate cu soluţie EDTA 17%, apoi cu hipoclorit de sodiu timp de 30 secunde şi uscate cu conuri de hârtie. Cimentarea pivoturilor s-a realizat cu ciment pe bază de răşină cu mecanism dublu de polimerizare - Panavia F, care a fost fotopolimerizat 20 secunde (fig. 2, fig. 3).

S-au realizat reconstituiri coronare din compozit fotopolimerizabil (fig. 4), până la obţinerea unui bont cu înălţimea de 6 mm (2 mm înălţimea bontului coronar restant + 4 mm răşină compozită).

În ambele grupe, dinţii au fost montaţi, în vederea testării, în cilindri de oţel filetaţi, cu diametrul şi înălţimea de 2 cm, în care s-a introdus acrilat autopolimerizabil transparent. Pentru a simula prezenţa ligamentelor şi a spaţiului periodontal, toate rădăcinile au fost acoperite cu un strat de silicon cu grosimea de 0,2 mm, până la 1 mm distanţă de colet. În acest scop, pe suprafaţa rădăcinilor s-a depus un strat de ceară cu grosimea de 0,2 mm, după care au fost introduse în interiorul cilindrilor (fig. 6a).

La primul semn de priză a acrilatului, se îndepărtează dinţii din cilindri şi ceara de pe rădăcini, se prepară materialul siliconic fluid şi se introduce în impresiunile lăsate de rădăcini. Dinţii se repoziţionează în cilindri, se aşteaptă priza siliconului şi se îndepărtează excesul cu un bisturiu fin (fig. 6b).

Ultima etapă de pregătire constă în realizarea coroanelor de înveliş metalice turnate din aliaj nenobil şi cimentarea lor cu Panavia F.

Testarea mecanică la compresiune a constat în aplicarea unei forţe până la fracturarea ansamblului dinte-restaurare protetică şi a avut ca obiective determinarea:

1. valorii forţei la care se produce fracturarea ansamblului dinte-restaurare;
2. tiparului de producere a fracturilor.

Testarea s-a realizat la Facultatea Ştiinţa şi Ingineria Materialelor (Universitatea Tehnică „Gh. Asachi" Iaşi), cu ajutorul unei maşini de încercare la tracţiune-compresiune.

Cilindrii au fost înfiletaţi într-un dispozitiv realizat special pentru a permite poziţionarea dinţilor astfel încât forţa să fie aplicată sub un unghi de 45° pe faţa palatinală, într-un şanţ creat deasupra cingulumului (fig. 7).

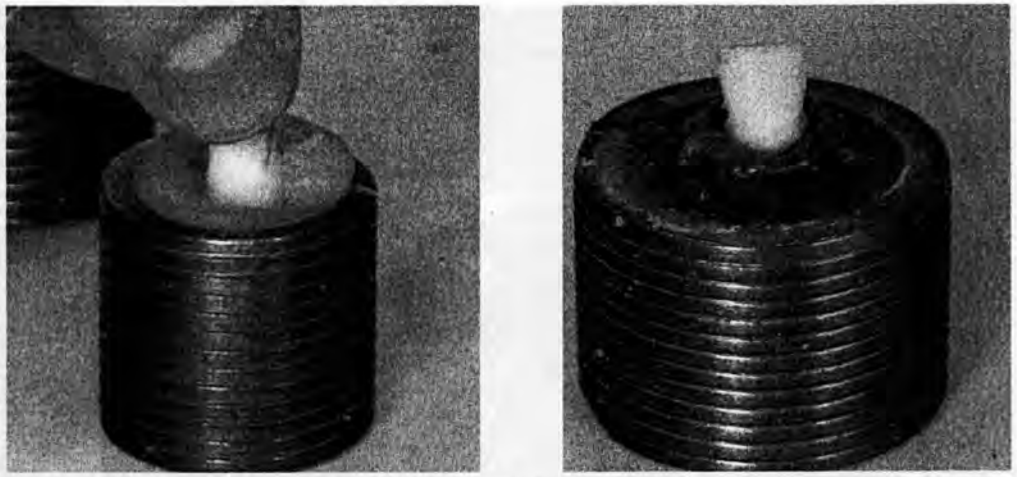


Fig. 5. a) Introducerea dinţilor în cilindrii de oţel ; b) Simularea ligamentelor parodontale cu pastă de silicon

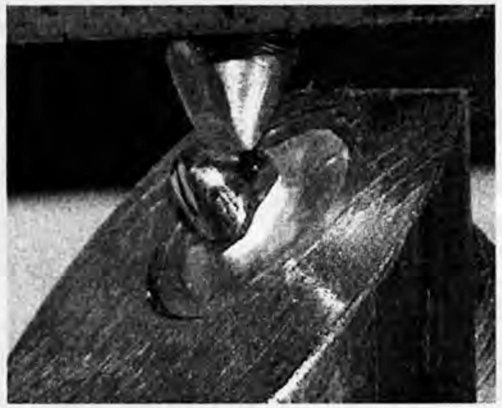


Fig. 6. Proba montată în dispozitiv

Forţa a fost aplicată în regim static, cu viteza de înaintare de 19 mm/minut, până la apariţia primului semn de fractură.

Achiziţia şi prelucrarea datelor înregistrate de captorul de forţă a fost realizată pe calculator, iar pentru compararea valorilor medii ale forţei înregistrate s-a folosit metoda de analiză statistică Student *t*.

REZULTATE

1. Valoarea forţei de rezistenţă la fracturare

Pentru grupa 1, domeniul valorilor corespunzătoare forţelor la care se produce fisurarea este cuprins între 31,3 şi 35,1daN. Valorile obţinute se înscriu în zona mediană a rezultatelor generale obţinute.

Evoluţiile grafice individuale şi suprapuse ale unor probe reprezentative din grupa 2 (martor) supuse compresiunii scot în evidenţă domeniul valorilor forţei la care se produce prima fisură, domeniu ce se încadrează între 31 şi 34,9daN.

În urma verificării ipotezei statistice, a rezultat că nu există diferenţe semnificative din punct de vedere statistic în ceea ce priveşte forţa de încărcare la care apare prima fisură în cazul dinţilor martor (fără pivot) şi a celor reconstituiţi cu pivot cu fibre de sticlă.

2. Tiparul de fractură

În ceea ce priveşte tiparul de producere a fracturii, s-a observat că fractura dinţilor, atât a celor martor cât şi a celor cu pivot, s-a produs după trei modele:

a) - fractură radiculară verticală simplă (nefavorabilă);

b) - fractură cervicală simplă (favorabilă);

c) - fractură combinată, radiculară şi cervicală (nefavorabilă).

În grupul 1 s-au înregistrat 8 fracturi cervicale simple şi 2 fracturi radiculare

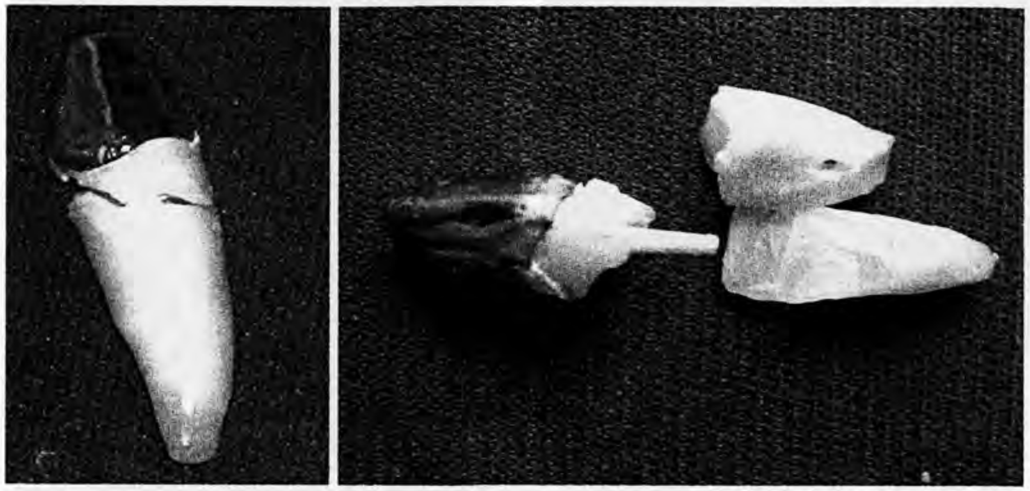


Fig. 7. Fracturile grupului 1 : a) cervicale ; b) combinate

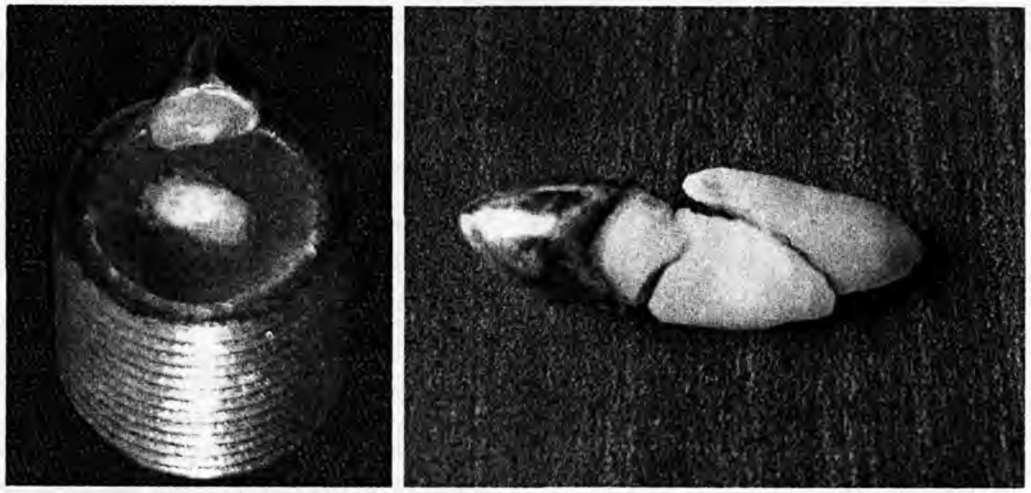


Fig. 8. Fracturile grupului 2 : a) cervicale ; b) combinate

combinate (fig. 8). Un fapt deosebit de important în cadrul acestei grupe este apariţia a două fracturi ale pivoturilor, una asociată cu o fractură cervicală simplă şi una cu o fractură radiculară combinată.

În grupul 2 s-au produs 50% fracturi cervicale simple şi 50% radiculare combinate (fig. 9).

DISCUŢII

Efectul pe care-l are prezenţa pivotului radicular asupra rezistenţei rădăcinii dintelui este încă un subiect de dispută între specialişti. Comparând rezistenţa dinţilor fără pivot cu cea a dinţilor reconstituiţi cu pivot metalic, ceramic sau armat cu fibre, Pontius (4) a constatat că dinţii fără pivot din grupul martor au o rezistenţă mai mare la fractură. Rezultate contradictorii au obţinut Mannocci (5) şi Felippe (6), care susţin că dinţii reconstituiţi cu pivot au fost mai rezistenţi decât dinţii din lotul martor, fără pivot.

Rezultatele studiului de faţă sunt în consens cu cele obţinute de McDonald (7) şi demonstrează că nu există diferenţe semnificative statistic între valorile forţei la care apare fractura în cazul dinţilor fără pivot radicular şi a celor cu pivot armat cu fibre de sticlă. Pivoturile armate cu fibre au capacitatea de a reduce la minim riscul de fractură radiculară şi provoacă un tipar de fractură favorabil (reparabil). Explicaţia acestui comportament stă în faptul că pivoturile armate cu fibre au modulul de elasticitate foarte apropiat de cel al dentinei şi al cimentului pe bază de răşini utilizat pentru fixare. În plus, legătura de natură chimică dintre toate aceste elemente este foarte puternică şi determină crearea unui complex pivot-ciment-dentină care se comportă unitar sub acţiunea forţelor de masticaţie.

CONCLUZII

1. În privinţa forţei la care se produce fractura, nu s-au înregistrat diferenţe semnificative între dinţii cu şi fără pivot radicular.

2. În ambele grupe studiate au apărut atât fracturi reparabile cât şi ireparabile.

3. Dinţii reconstituiţi cu pivoturi cu fibre de sticlă au un comportament la compresiune foarte apropiat de cel al dinţilor trataţi endodontic dar nereconstituiţi cu pivot radicular şi au demonstrat un tipar de producere al fracturilor favorabil, numărul fracturilor reparabile fiind mai mare decât al celor ireparabile.

BIBLIOGRAFIE

1. Caputo AA, Standlee JP. Pins and posts - why, when and how. *Dent Clin N Am* 1976 ; 20 : 299-311.
2. Sornkul E, Stannard JG. Strength of roots before and after endodontic treatment and restoration. *J Endod* 1992 ; 18 : 440-443.
3. Duret B, Duret F, Raynaud M. Long-life physical property preservation and postendodontic rehabilitation with the Composipost. *Compendium* 1996 ; 17 : 50-56.
4. Pontius O, Hutter JW. Survival rate and fracture strength of incisors restored with different post and core systems and endodontically treated incisors without coronoradicular reinforcement. *J Endod* 2002 ; 28 (10) : 710-715.
5. Mannocci F, Ferrari M, Watson TF. Intermittent loading of teeth restored using quartz fiber, carbon-quartz fiber and zirconium dioxide ceramic root canal posts. *J Adhes Dent* 1999 ; 1 : 153-158.
6. Felippe LA, Monteiro S, Monteiro SJ. Influence of the use and type of endo posts in the cervical stress level of central incisors submitted to the fatique test. *CADR 80th General Session* 2002.
7. McDonald AV, King PA, Setchell DJ. An in vitro study to compare impact fracture resistance of intact root-treated teeth. *Int Endod J* 1990 ; 23 : 304-312.

NOUTĂŢI

VASE SANGVINE SINTETIZATE DIN CELULE UMANE

Sinteza de ţesuturi a înregistrat progrese considerabile în ultima decadă, dar această evoluţie stagnează, din cauza lipsei aplicaţiilor clinice pentru majoritatea ţesuturilor sintetice. Un postulat în acest domeniu afirmă că, un obstacol în sinteza de ţesuturi umane este capacitatea limitată de replicare a celulelor somatice adulte. Un grup de cercetători de la Universitatea Duke a testat această ipoteză prin folosirea capacităţii telomerazei de a mări durata de viaţă a celulelor, în sinteza de vase sangvine. Celulele vasculare izolate de la pacienţii bătrâni au asigurat succesul unei culturi autologe de vase sangvine. Aceste vase sangvine pot reprezenta, într-un viitor apropiat, un *by pass* pentru pacienţii afectaţi de ateroscleroză (Poh M, Boyer M, Solan A et al. Blood vessels engineered from human cell. *Lancet* 2005 ; 365 : 2122-2124).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

INFLUENŢA UNOR MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE ASUPRA EFECTULUI ANESTEZIC AL LIDOCAINEI LA PACIENŢII HIPERTENSIVI CARE NECESITĂ TERAPIE STOMATOLOGICĂ

Irina Grădinaru[1], Marilena Grădinaru[2], Cristina Mihaela Ghiciuc[3], M. Nechifor[3], Monica Tatarciuc[1], G. Dimitriu[4], A. Doloca[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Departamentul de Reabilitare Orală Complexă
3 Catedra de Farmacologie şi Farmacologie Clinică
Facultatea de Farmacie
4 Catedra de Matematici Superioare, Biostatistică şi Informatică
2 Policlinica Profesmed

THE INFLUENCE OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS ON LIDOCAINE ANAESTHETIC EFFECT IN HYPERTENSIVE PATIENTS THAT NEED DENTAL TREATMENT (Abstract): The study evaluated the influence of atenolol/nifedipine on the local anaesthesia with lidocaine in 64 patients with essential arterial hypertension following dietetic regimen and divided in: control group (21 patients), atenolol-treated group (21 patients with atenolol therapy) and nifedipine-treated group (22 patients with nifedipine therapy). Atenolol/nifedipine was administrated three hours before anaesthesia (1.5 mg lidocaine/kg body weight) applied on Spix Spina. The atenolol/nifedipine influence on the anaesthetic intensity was evaluated both by the patient and dentist using scales for the appreciation of pain intensity (Visual Analogue Scale, Numerical Rating Scale) at 0 minutes (before anaesthesia), 5, 10, 20, 30, 60 minutes (moments for the determination of lidocaine plasmatic concentrations). There were no statistically significant differences between the values appreciated by the patient and dentist. Our data demonstrated a significant decrease of pain intensity in patients treated with atenolol/nifedipine. Very good inverse correlation was found between lidocaine concentrations and pain intensity.

Key words: LIDOCAINE, PAIN INTENSITY SCALES, PHARMACODYNAMIC EFFECTS, ANESTHETIC EFFECT

Bolnavii cu hipertensiune arterială esenţială (HTAE) constituie un procent ridicat din totalul adulţilor (între 10-20%). O parte dintre pacienţii care necesită tratament stomatologic sunt bolnavi hipertensivi, aflaţi sub tratament cu diverse medicamente antihipertensive.

Cercetarea a avut drept scop evaluarea influenţei atenolol-ului (antagonist selectiv al receptorilor beta-1 adrenergici), respectiv nifedipinei (blocant al canalelor de calciu) asupra acţiunii anestezice locale a lidocainei administrată prin injecţie în cadrul anesteziei la spina Spix în vederea efectuării unor intervenţii în sfera orală, la pacienţii hipertensivi aflaţi sub monoterapie cu medicamentele menţionate.

MATERIAL ŞI METODĂ

Cercetarea, realizată în Ambulatorul Policlinicii Stomatologice Universitare nr. 1 Iaşi, a fost efectuată pe un număr de 64 pacienţi adulţi cu diagnosticul de hipertensiune arterială esenţială. Cercetarea a respectat normele de desfăşurare a studiilor clinice. Motivele prezentării pacienţilor în serviciul stomatologic au fost reprezentate fie de durere, fie de tulburări funcţionale: masticatorii, fizionomice, fonetice.

Pacienţii, distribuiţi uniform pe vârstă şi sex, au fost repartizaţi în trei loturi astfel:

- lot martor - 21 pacienţi diagnosticaţi cu HTAE cărora li s-a recomandat numai regim igieno-dietetic;
- lot tratat cu atenolol - 21 pacienţi diagnosticaţi cu HTAE cărora li s-a recomandat regim igieno-dietetic şi tratament cu atenolol (50 mg x 2/zi);
- lot tratat cu nifedipină - 22 pacienţi cu HTAE cărora li s-a recomandat regim igieno-dietetic şi tratament cu nifedipină (10 mg x 3/zi).

Deoarece printre factorii de risc în apariţia hipertensiunii arteriale se regăseşte şi excesul ponderal, cele trei loturi de pacienţi au fost divizate, fiecare, în funcţie de valoarea indicelui ponderal (IP), în câte două subgrupuri: normoponderal (cu valoarea IP: 19-25) şi supraponderal (cu $25 < IP < 30$). Lotul martor a fost subîmpărţit în: subgrupul martor, normoponderal (12 pacienţi) şi subgrupul martor, supraponderal (9 pacienţi). Lotul tratat cu atenolol a fost divizat în două subgrupuri: subgrupul tratat cu atenolol, normoponderal (11 pacienţi) şi subgrupul tratat cu atenolol, supraponderal (10 pacienţi). Lotul tratat cu nifedipină a fost divizat în 2 subgrupuri: subgrupul tratat cu nifedipină, normoponderal (10 pacienţi) şi subgrupul tratat cu nifedipină, supraponderal (12 pacienţi).

Pacienţilor aflaţi sub monoterapie cu atenolol/nifedipină li s-a recomandat de către medicul cardiolog să-şi administreze medicaţia înaintea efectuării manoperei programate. Pacienţii hipertensivi şi-au administrat o doză de 50 mg de atenolol, respectiv 10 mg de nifedipină, cu trei ore înainte de efectuarea intervenţiei stomatologice programate. Momentul administrării lidocainei a fost ales la trei ore distanţă de la administrarea atenolol-ului/ nifedipinei deoarece la acest moment se ating concentraţiile plasmatice maxime de atenolol/ nifedipină (1,2).

În vederea efectuării unor manopere terapeutice stomatologice: chirurgicale (extracţii de unităţi dentare), protetice (preparări de substructuri organice), endodontice (extirpări vitale) asupra unităţilor odonto-parodontale din zonele laterale ale arcadei mandibulare, tuturor pacienţilor incluşi li s-a efectuat anestezie la spina Spix, utilizând o cantitate 1,5 mg/kg corp lidocaină (Xilină® 2%-Sicomed). Studierea influenţei medicaţiei antihipertensive asupra intensităţii acţiunii anestezice a lidocainei a fost realizată prin evaluarea intensităţii durerii din momentul efectuării anesteziei, pe un interval de 60 minute.

În cadrul scalei numerice NRS (Numerical Rating Scale) pacientul este invitat să acorde o notă (număr) între 0-10. Astfel, se pot distinge următoarele situaţii: 0 (nu există durere); 1-2 (durere uşoară); 3-4 (durere moderată); 5-6 (durere severă); 7-8 (durere foarte severă); 9-10 (cea mai puternică durere posibilă, durere insuportabilă). În scala VAS (Visual Analogue Scale) de apreciere a intensităţii durerii, pacientul este invitat să marcheze pe o linie orizontală divizată în cm (0-10 cm) punctul corespunzător intensităţii durerii pe care o prezintă la un moment dat. Punctul 0 cm se află plasat în partea stângă a scalei şi semnifică absenţa oricărei dureri, iar punctul situat în dreapta (10 cm) corespunde celei mai puternice dureri posibile. În cadrul cercetării personale, am utilizat scala VAS cu diviziuni în milimetri, similară scalei utilizate de Bijur, dar care prezenta diviziunile exprimate în centimetri (3).

În paralel cu completarea de către pacienţi a scalelor amintite, în mod similar, a fost realizată şi de către medic o evaluare şi notare a intensităţii durerii semnalată de fiecare subiect în parte. Aprecierea durerii de către medic s-a realizat după exercitarea unei presiuni uşoare, cu ajutorul braţelor unei pense dentare (ţinute închise), la nivelul versantului lingual al gingiei marginale libere din dreptul molarului prim mandibular sau la nivelul versantului lingual al procesului alveolar în condiţiile instalării edentaţiei la nivelul amintit. Presiunea a fost efectuată la fiecare pacient, de fiecare dată în acelaşi loc şi a fost realizată până la apariţia aspectului palid al mucoasei gingivale de la nivelul menţionat.

Evaluarea durerii a fost realizată, atât de către pacient cât şi de către medic, pe o perioadă de 60 minute, la aceleaşi momente (0 min - *înainte* de administrarea lidocainei; 5 min, 10 min; 20 min; 30 min; 60 min) care au corespuns recoltării de probe de sânge în vederea determinării concentraţiilor plasmatice ale lidocainei. Am urmărit existenţa unor eventuale corelaţii între concentraţiile plasmatice ale anestezicului local şi intensitatea durerii evaluată, succesiv, prin cele două scale menţionate. Determinările concentraţiilor plasmatice ale lidocainei au fost realizate prin metoda cromatografiei lichide de înaltă performanţă (HPLC). Interpretarea statistică a datelor obţinute a fost realizată în cadrul Catedrei de Matematici Superioare, Biostatistică şi Informatică a Facultăţii de Farmacie din cadrul Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr. T. Popa" Iaşi.

REZULTATE

În urma utilizării consecutive a scalelor VAS şi NRS la subiecţii hipertensivi normoponderali aflaţi/nu sub monoterapie cu atenolol/nifedipină s-a constatat că sensibilitatea dureroasă este direct proporţională cu evoluţia profunzimii anesteziei în timp.

Rezultatele evaluării comparative (pacient-medic) a intensităţii durerii folosind metoda VAS în *cazul subiecţilor* hipertensivi normoponderali din lotul martor şi lotul tratat cu atenolol sunt reprezentate grafic în fig. 1. Rezultatele evaluării comparative (pacient-medic) a intensităţii durerii folosind metoda NRS în cazul subiecţilor hipertensivi normoponderali din lotul martor şi lotul tratat cu atenolol sunt prezentate grafic în fig. 2.

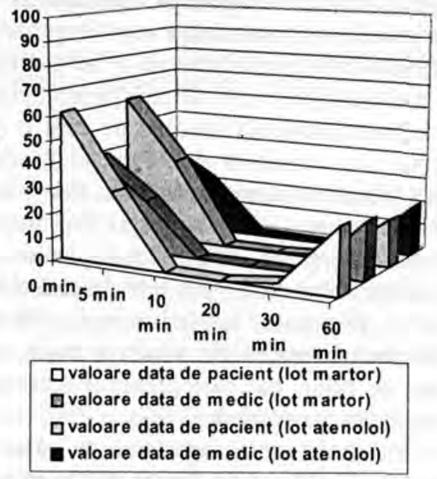


Fig. 1. Evaluarea intensităţii durerii prin metoda VAS la pacienţii normoponderali din loturile martor şi tratat cu atenolol

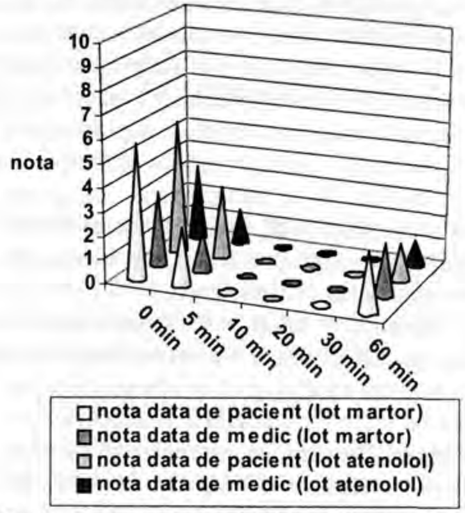


Fig. 2. Evaluarea intensităţii durerii prin metoda NRS la pacienţii normoponderali din loturile martor şi tratat cu atenolol

Rezultatele evaluării comparative (pacient-medic) a intensităţii durerii folosind metoda VAS în cazul subiecţilor hipertensivi normoponderali din lotul martor şi lotul tratat cu nifedipină sunt reprezentate grafic în fig. 3. Rezultatele evaluării comparative (pacient-medic) a intensităţii durerii folosind metoda NRS în cazul subiecţilor hipertensivi normoponderali din lotul martor şi lotul tratat cu nifedipină sunt prezentate grafic în fig. 4.

Rezultatele evaluării comparative (pacient-medic) a intensităţii durerii folosind metoda VAS în cazul subiecţilor hipertensivi supraponderali din lotul martor şi

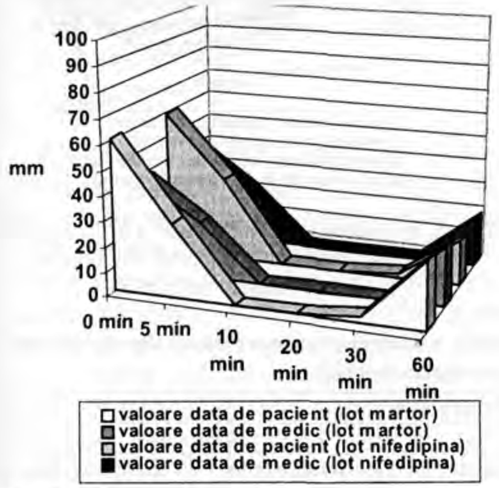


Fig. 3. Evaluarea intensităţii durerii prin metoda VAS la pacienţii normoponderali din loturile martor şi tratat cu nifedipină

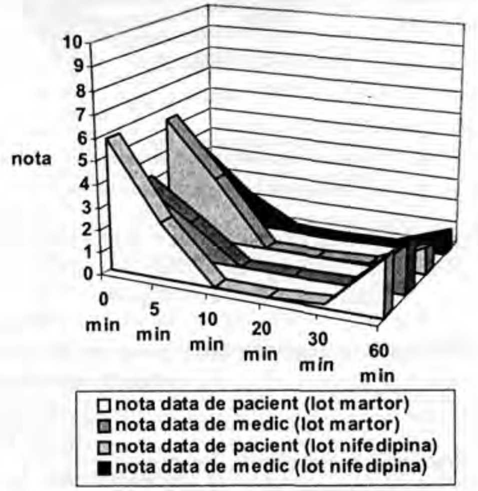


Fig. 4. Evaluarea intensităţii durerii prin metoda NRS la pacienţii normoponderali din loturile martor şi tratat cu nifedipină

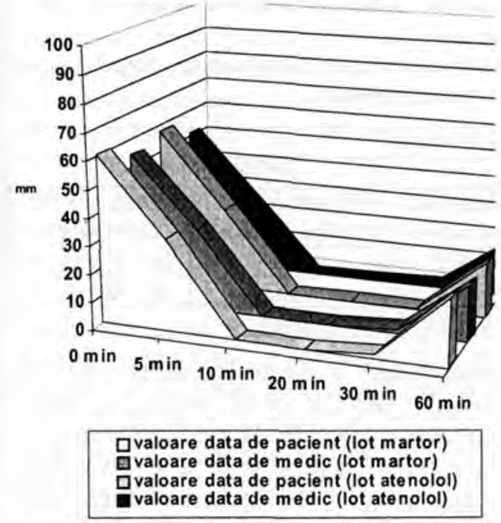


Fig. 5. Evaluarea intensităţii durerii prin metoda VAS la pacienţii supraponderali din loturile martor şi tratat cu atenolol

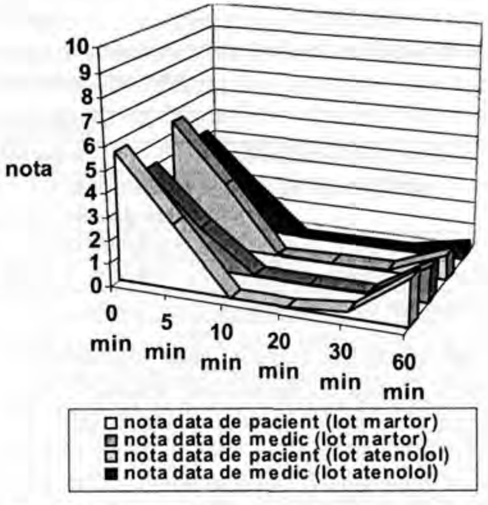


Fig. 6. Evaluarea intensităţii durerii prin metoda NRS la pacienţii supraponderali din loturile martor şi tratat cu atenolol

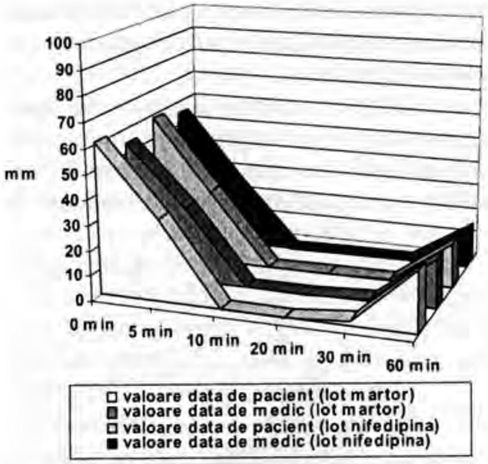


Fig. 7. Evaluarea intensităţii durerii prin metoda VAS la pacienţii supraponderali din loturile martor şi tratat cu nifedipină

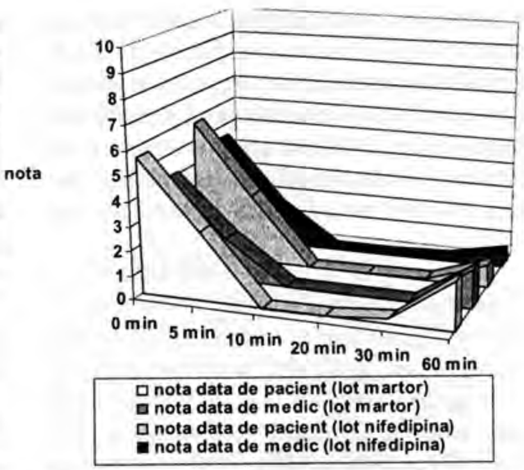


Fig. 8. Evaluarea intensităţii durerii prin metoda NRS la pacienţii supraponderali din loturile martor şi tratat cu nifedipină

TABELUL I

Coeficienţii de corelaţie între concentraţia plasmatică a lidocainei şi intensitatea durerii pentru subiecţii hipertensivi normoponderali

Subiecţii hipertensivi normoponderali	Coeficienţii de corelaţie			
	Scala VAS		Scala NRS	
	Evaluare de către pacient	Evaluare de către medic	Evaluare de către pacient	Evaluare de către medic
Lot martor	- 0.970	- 0.914	- 0.975	- 0.927
Lot tratat cu atenolol	- 0.968	- 0.976	- 0.959	- 0.969
Lot tratat cu nifedipină	- 0.962	- 0.989	- 0.953	- 0.976

TABELUL II

Coeficienţii de corelaţie între concentraţia plasmatică a lidocainei şi intensitatea durerii pentru subiecţii hipertensivi supraponderali

Subiecţii hipertensivi supraponderali	Coeficienţii de corelaţie			
	Scala VAS		Scala NRS	
	Evaluare de către pacient	Evaluare de către medic	Evaluare de către pacient	Evaluare de către medic
Lot martor	- 0.904	- 0.923	- 0.897	- 0.904
Lot tratat cu atenolol	- 0.928	- 0.926	- 0.931	- 0.912
Lot tratat cu nifedipină	- 0.896	- 0.921	- 0.891	- 0.918

lotul tratat cu atenolol sunt reprezentate grafic în fig. 5. Rezultatele evaluării comparative (pacient-medic) a intensităţii durerii folosind metoda NRS în cazul subiecţilor hipertensivi supraponderali din lotul martor şi lotul tratat cu atenolol sunt reprezentate grafic în fig. 6.

Rezultatele evaluării comparative (pacient-medic) a intensităţii durerii folosind metoda VAS în cazul subiecţilor hipertensivi supraponderali din lotul martor şi lotul tratat cu nifedipină sunt reprezentate grafic în fig. 7. Rezultatele evaluării comparative (pacient-medic) a intensităţii durerii folosind metoda NRS în cazul subiecţilor hipertensivi supraponderali din lotul martor şi lotul tratat cu nifedipină sunt prezentate grafic în fig. 8.

Coeficienţii de corelaţie între concentraţia plasmatică a lidocainei şi intensitatea durerii sunt prezentaţi în tabelul I pentru subiecţii hipertensivi normoponderali şi în tabelul II pentru subiecţii hipertensivi supraponderali. Rezultatele obţinute arată existenţa unei corelaţii inverse foarte bune între concentraţia plasmatică a lidocainei şi intensitatea durerii.

DISCUŢII

Din arealul de scale pentru aprecierea intensităţii durerii existente în literatura de specialitate am optat pentru scalele VAS şi NRS, utilizate de numeroşi autori (4,5,6,7). Aceste scale pot fi aplicate atât pentru evaluarea intensităţii durerii de origine traumatică cât şi a celei netraumatice. În prezent, ambele scale au o largă aplicabilitate în multe dintre domeniile practicii medicale printre care şi domeniul medicinii dentare şi chirurgiei oro-maxilo-faciale (8). În practică se încearcă stabilirea de corelaţii între concentraţiile plasmatice ale unui medicament şi efectele farmacodinamice (9).

Utilizarea a două scale diferite de durere, concomitent la acelaşi pacient, a arătat că, sub raportul modului în care pacientul îşi evaluează intensitatea durerii, există o certă reducere a senzaţiei dureroase atunci când, înaintea lidocainei, pacientul hipertensiv a primit atenolol sau nifedipină. Au fost calculaţi coeficienţii de corelaţie care au indicat valori constante, situate între -0.9 şi -1, ceea ce înseamnă o corelaţie inversă foarte bună în condiţiile în care valoarea -1 semnifică un coeficient de corelaţie inversă perfectă. Deci, datele obţinute arată că există o corelaţie inversă foarte bună între concentraţia plasmatică a lidocainei şi intensitatea durerii.

Considerăm că datele obţinute reflectă realitatea deoarece între cele două scale de durere aplicate nu există diferenţe semnificative statistic. Faptul observat este acela că atenolol-ul administrat în doze terapeutice înaintea anesteziei locale cu lidocaină creşte semnificativ concentraţia plasmatică a lidocainei şi reduce semnificativ intensitatea durerii. Datele noastre sunt în concordanţă cu cele ale lui Smith et al. (2001) care arată că 1-4 dihidropiridinele (nifedipina, nicardipina), blocând unele canale de Ca^{2+} cresc durata de acţiune şi potenţa anesteziei date de bupivacaină (10). Spre deosebire de autorii sus menţionaţi care consideră că este vorba numai de o interacţiune de tip farmacodinamic şi consideră că efectul se datorează interferării mecanismului de producere a potenţialelor de acţiune prin reducerea intrării Ca^{2+} prin canalele de tip L în nervii periferici, noi observăm că se poate stabili şi o corelaţie de tip farmacocinetic între creşterea concentraţiei plasmatice a lidocainei la pacienţii trataţi cu nifedipină şi diminuarea durerii.

Referitor la efectul cert al atenolol-ului de reducere a durerii şi de creştere a efectului anestezic local al lidocainei, considerăm că şi el se produce cert prin mecanism farmacocinetic remarcat de studiul nostru şi care arată o bună corelaţie între creşterea concentraţiei plasmatice a lidocainei şi scăderea intensităţii durerii, cât şi prin posibil mecanism legat de inhibarea de către beta-blocante a eliberării locale la nivel dentar a unor neuropeptide cum este CGRP din neuroni capsaicin–senzitivi (sensibili la capsaicină) (11).

Posibilitatea unui dublu mecanism prin care nifedipina să crească intensitatea anesteziei locale este susţinută şi de datele lui Gover et al. (2003) care arată că în fibrele nervoase senzitive periferice Ca^{2+} joacă un rol esenţial pentru semnalizarea intracelulară (12). Stimularea electrică ca şi stimulii dureroşi, chimici cresc intrarea intracelulară a Ca^{2+} şi cresc concentraţia intracitoplasmatică a calciului. Acelaşi efect îl are şi un agent nociceptiv cunoscut, aşa cum este capsaicina. În concentraţii suficient de mari, nifedipina ar putea reduce această intrare a calciului în fibra musculară (concentraţii mici de nifedipină nu reuşesc să blocheze intrarea Ca^{2+} stimulată de capsaicină). Posibilitatea unei acţiuni sinergice a lidocainei şi nifedipinei asupra terminaţiilor nervoase libere periferice este susţinută şi de lucrările lui Merenstein şi Rosenbaum (2003) care au obţinut rezultate favorabile (reducerea accentuată a durerii) prin aplicarea locală concomitentă a unei asociaţii medicamentoase între nifedipină şi lidocaină (13).

CONCLUZII

Studierea intensităţii anesteziei locale la pacienţii ce necesitau tratamente stomatologice prin aplicarea scalelor de durere VAS şi NRS a arătat că atenolol-ul creşte cert calitatea anesteziei. Efectul nifedipinei este asemănător cu cel constatat la atenolol.

Studiul corelaţiilor de tip farmacocinetic-farmacodinamic între valorile concentraţiilor plasmatice ale lidocainei şi intensitatea anesteziei a condus la demonstrarea existenţei unor foarte bune corelaţii de tip invers, evidenţiate prin valori ale coeficienţilor de corelaţie între -0.89 şi -0.98.

Atenolol-ul/nifedipina administrate în monoterapie înaintea anesteziei locale cu lidocaină cresc semnificativ concentraţia plasmatică a lidocainei şi reduc semnificativ intensitatea durerii.

BIBLIOGRAFIE

1. Mehvar R, Brocks DR. Stereospecific pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-adrenergic blockers in humans. *J Pharm Sci* 2001 ; 4 (2) : 185-200.
2. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1447-1457.
3. Smith GA, Strausbaugh SD, Harbeck-Weber C, Cohen DM, Shields BJ, Powers JD. New non-cocaine-containing topical anesthetics compared with tetracaine-adrenaline-cocaine during repair of lacerations. *Pediatrics* 1997, 100 (5) : 825-830.
4. Berthier F, Potel G, Leconte P, Touze MD, Baron D. Comparative study of methods of measuring acute pain intensity in an ED. *Am J Emerg Med* 1998 ; 16 : 132-136.
5. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med* 2001 ; 8 : 1153-1157.
6. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med* 2001 ; 38 : 633-638.
7. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administrated numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003 ; 10 (4) : 390-392.
8. Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL, Strom BL. *Defining the clinically important difference in pain outcome measures*. International Association for the Study of Pain. Elsevier Science BV, 2000, 287-294.
9. Leucuţa SE. *Biofarmacie şi farmacocinetică*. Cluj-Napoca : Ed. Dacia, 2002.
10. Smith FI, Davis RW, Cartel R. Influence of voltage-sensitive Ca^{2+} channel drugs on bupivacaine infiltration anesthesia in mice. *Anesthesiol* 2001, 95 : 1189-1197.
11. Bowles WR, Flores CM, Jackson AL, Hargraves KM. Beta-Adrenoceptor regulation of CGRP release from capsaicin-sensitive neurons. *J Dent Res* 2003 ; 82 : 308-311.
12. Gover TD, Kao JP, Weinreich D. Calciu Signaling in single peripheral sensory nerve terminals. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 4793-4797.
13. Merenstein D, Rosenbaum D. Is topical nifedipine effective for chronic anal fisure. *J Farm Proct* 2003, 52 : 190-192.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

FARMACIE **ARTICOLE ORIGINALE**

ROOT, STEM AND LEAF ANATOMY OF *GERANIUM PALUSTRE* TORNER CENT. (*GERANIACEAE*)

Cristina-Ştefania Fodorea[1], M. Tămaş[2]
"Ovidius" University Constanţa
School of Dental Medicine and Pharmacy
1 Department of Pharmacology
"Iuliu Haţieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca
School of Pharmacy
2 Department of Pharmaceutical Botany

ROOT, STEM AND LEAF ANATOMY OF *GERANIUM PALUSTRE* TORNER CENT. (*GERANIACEAE*) (Abstract) : An anatomical study on the root, stem and leaf of *Geranium palustre* Torner Cent. has been performed in order to continue our previous researches on this species. Technique of inclusion into paraffin and optical microscope have been used. Root, stem and leaf transverse sections were studied. They contain calcium oxalate crystals as inclusions. The root presents elements of secondary structure (suber, secondary cortex, secondary xylem and phloem). The vascular bundles in the stem can be classified as internal or external and differ in the presence or absence of an own sclerenchyma sheet depending on their age. The vascular bundles of stem are collateral. Leaf structure is bifacial. Stem and leaf surface have no glandular hairs. **Key words** : GERANIUM PALUSTRE TORNER CENT., ROOT, STEM, LEAF, ANATOMY

Geranium palustre Torner Cent. (*Geraniaceae*) is a spontaneous species from Romanian flora, used for a long time as medicinal remedy for treatment of toothache, skin infections, wounds and stitches (1,2,3). However, this species has not been studied but recently from scientific point of view in Romania. In a previous paper, we have initiated a phytochemical study using spectrophotometrical and HPLC means. The aim of this paper is to complete the initiated study with anatomical data.

MATHERIAL AND METHOD

Optical microscope analysis : fresh 0.7 cm long pieces of *G. palustre* Torner Cent. root, stem and leaf were fixed in alcohol : acetic acid (3 : 1) solution for 24 hours. Then they were washed with distilled water and processed according with the technique for inclusion into paraffin (4,5,6,7) as follows : *dehydratation* (by passing the pieces through succesive increasing ethanol concentration baths : 20°, 35°, 50°, 70°, 96°, followed by absolute ethanol baths, ethanol : toluen 1 : 1 bath, toluen bath, toluen : paraffin 1 : 1 bath - 30 minutes each bath), *impregnation* (it was achieved using special drying stove, by passing the fragments through a liquid histological paraffin bath, at 60°C, for one hour), *inclusion* (the vegetal fragments were included in solid cubic paraffin blocks using pairs of Leukart bars and the paraffin blocks were quickly solidified in cold water), *sectioning* (serial 15 μm sections were made by means of an American Optical microtome ; they were displayed on microscopic mounts that were pretreated with adhesive albumin-glycerol and then they were fixed in the drying stove at 40°C for 24 hours), *staining* (transverse sections were stained after removal of paraffin and rehydratation using toluidine-blue 2% water solution, then they were dehydratated again and mounted in Canada balm). Micrographs were taken using a Olympus BX51 microscope with digital camera.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Root transverse sections: the outline is slightly flattened (fig. 1A); the epidermal cells appear round to square, isodiametric, much smaller than other cells (fig. 1B-1). The sectioned root being an old one, the alternation of xylem and phloem vascular bundles that characterises the primary root structure for Dicotyledoneae is no longer distinguishable. Elements of secondary root structure are present in exchange: anisodiametric cells, twice times wider than high of the secondary suber (fig. 1A-2), secondary cortex (fig. 1A-3, 1B-3), secondary phloem (fig. 1A-4, fig. 1C-4) and secondary xylem (fig. 1A-5, fig. 1C-5), which are separated by a three- or four-layered cambium (fig. 1C-6). Crystals of calcium oxalate can be found (fig. 1D-7).

Stem transverse sections: the outline is not circular because the *G. palustre* Torner Cent. stem is slightly striated (fig. 2A); the epidermal cells appear round to square, isodiametric and small (fig. 2B-1). Glandular hairs are not observed in the epidermis, unlike other *Geranium* species. Collenchyma is present (fig. 2B-2); it contains square cells and is followed by four-five layers of parenchymatic ground tissue with bigger and slightly flattened cells (fig. 2B-3). Central tissues are surrounded by a sclerenchyma sheet formed by small polygonal cells (fig. 2B-4) and contain collateral vascular bundles with the xylem orientated towards the interior and the phloem towards the exterior (fig. 2A). The metaxylem is orientated towards the exterior (fig. 2C-7), while the protoxylem is orientated towards the interior (fig. 2C-8). Judging by their position and size, the vascular bundles can be either external, in the outstandings of the stem – they are younger, smaller and still attached to the sclerenchyma sheet, or internal – older, bigger and completely detached from the sclerenchyma sheet. Five external and four internal bundles can be seen in fig. 2A, but their number can vary. Every internal bundle has its own sheet formed by flattened non-isodiametric cells (fig. 2C-9). The rest of the cells in the central tissues are big, round and isodiametric, especially those from the medular parenchyma (fig. 2A-10).

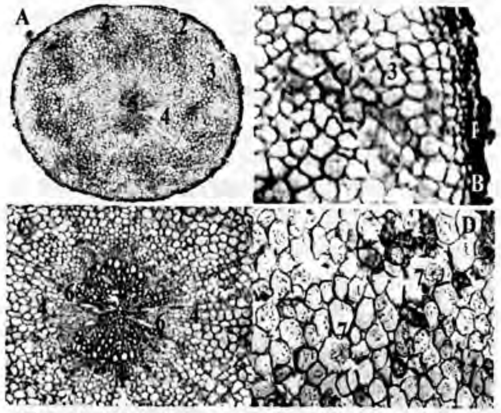


Fig. 1. *Geranium palustre* Torner Cent. root transverse section: general view (A) and details (B, C, D)

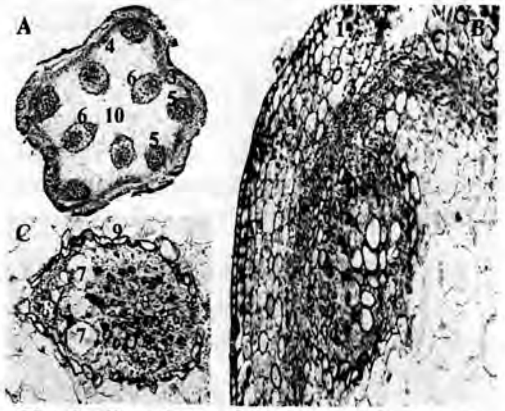


Fig. 2. *Geranium palustre* Torner Cent. stem transverse section: general view (A) and details (B, C)

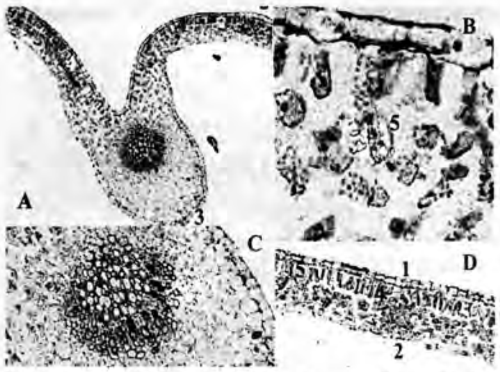


Fig. 3. *Geranium palustre* Torner Cent. leaf transverse section: general view (A) and details (B, C, D)

Leaf transverse section: the leaf structure is bifacial (fig. 3A and fig. 3D). The epidermal cells on the upper surface are square, isodiametric or twice times wider than high (fig. 3D-1). They are larger than the cells on the lower leaf surface (fig. 3D-2), excepting those surrounding the main vein, which are also large (fig. 3A-3). In the mesophyll, the palisad parenchyma (fig. 3A-4 and fig. 3D-4) is one-layered and contains a few crystals (fig. 3B-5 and fig. 3D-5). There are not glandular hairs on leaf surface, just like on the stem surface.

Oxalate crystals are found frequently throughout the *Geraniales* order, mainly in the *Oxalidaceae* family. Their presence is considered as a feature with taxonomic value.

The absence of glandular hairs on the stem is characteristic for the *G. palustre* Torner Cent. species and could represent an differentiation criterion (8).

The parenchyma surrounding the main vein of the leaf is very prominent and could also help to differentiate this species from other *Geranium* species, e.g. *Geranium sanguineum* L.

CONCLUSIONS

We have realised the first Romanian anatomical study on root, stem and leaf of *Geranium palustre* Torner Cent. using the technique of inclusion into paraffin. We have showed characters that could have taxonomic value, completing our previous studies on this species.

REFERENCES

1. Hoppe HA. *Drogen Kunde, Band 1 Angiospermen*. 8. Auflage. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 1975, 531-532.
2. Borza A. *Dicţionar etnobotanic*. Bucureşti: Editura Academiei Republicii Socialiste România, 1968, 76-77.
3. Butură V. *Enciclopedie de etnobotanică românească*. Bucureşti: Editura Ştiinţifică şi Enciclopedică, 1979, 103.
4. Tarnavschi IT, Şerbănescu-Jitariu G, Mitroiu-Rădulescu N, Rădulescu D. *Practicum de morfologie şi anatomie vegetală*. Bucureşti: Tipografia Univ. Bucureşti, 1981, 22-27.
5. Metcalfe CR, Chalk L. *Anatomy of the Dicotyledons*. vol. 1. Oxford: Clarendon Press, 1979, 88-96.
6. Kocsis M, Darok J, Borhidi A. Comparative leaf anatomy and morphology of some neotropical Rondeletia (Rubiaceae) species. *Plant Syst Evol* 2004; 248: 205-218.
7. Feder N, O'Brien TP. Plant microtechnique: some principles and new methods. *Am J Bot* 1968; 55: 123-142.
8. Prodan I, Buia A. *Flora mică ilustrată a României*. Bucureşti: Editura Agro-Silvică, 1966, 329-331.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

FARMACIE **ARTICOLE ORIGINALE**

DETERMINAREA CANTITATIVĂ SPECTROFOTOMETRICĂ ÎN UV A FAMOTIDINEI SUB FORMĂ DE PICROLONAT

M. Apostu, Nela Bibire, V. Dorneanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Chimie Analitică

UV SPECTROPHOTOMETRIC ASSAY OF FAMOTIDINE (Abstract) : Famotidine, belonging to H_2- antagonist group, is a compound containing a thiazolic moiety and it is used in peptic ulcer therapy. This paper debates the possibility of developing a new ultraviolet spectrophotometric assessment by using the reaction between famotidine and picrolonic acid. We carried out our determinations at 362 nm, where the absorbency of famotidine - picrolonic acid complex is maximal, and we have established the optimal reaction conditions. This method was successfully applied for famotidine assay from pharmaceutical dosage forms. **Key words** : FAMOTIDINE, PICROLONIC ACID, SPECTROPHOTOMETRIC ASSAY

Famotidina este un derivat cu nucleu tiazolic, din clasa antagoniştilor receptorilor H_2 ai histaminei, utilizată în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal. Acţionează asupra receptorilor H_2 şi împiedică efectul excitosecretor gastric al histaminei, autacoid care reprezintă o verigă indispensabilă în controlul secreţiei parietale.

Din punct de vedere chimic este : N'-(aminosulfonil)-3-(((2-((diaminometilen) amino)-4-tioazolil)metil)tio)propanimidamida (fig. 1).

Literatura de specialitate citează metode de dozare spectrofotometrică a famotidinei utilizând reacţii de culoare cu : cloranilul - λ_{max} = 458 nm - (1), 2,3-dicloro-5,6-diciano -1,4-benzochinonă - λ_{max} = 460 nm - (1), 2,4-dicloro-6-nitrofenol - λ_{max} = 425 nm - (1), nitroprusiatul de sodiu - λ_{max} = 498 nm - (2), reactivul Folin-Ciocâlteu - λ_{max} = 765 nm - (3), acetatul de cupru - λ_{max} = 627 nm - (4).

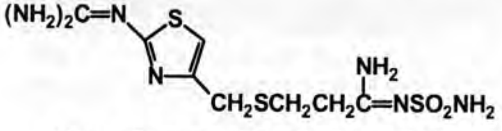


Fig. 1. Structura chimică a famotidinei

O astfel de reacţie, cu formare de complecşi perechi de ioni, este şi reacţia dintre famotidină şi acidul picrolonic.

MATERIAL ŞI METODĂ

Famotidina formează cu acidul picrolonic un precipitat de culoare galben intens, solubil în dimetilformamidă (DMF), ce poate fi determinat spectrofotometric în UV, la lungimea de undă, λ = 362 nm.

Reactivi şi aparatură

- Soluţie stoc famotidină 200 μg/mL (standard BP, Dar al Dawa - Iordania) ;
- Soluţii etalon famotidină (concentraţii cuprinse între 50 - 120 μg/mL) preparate din soluţia stoc prin diluare cu apă distilată ;
- Soluţie apoasă saturată de acid picrolonic ;
- Dimetilformamidă (DMF) p.a. ;
- Soluţie H_2SO_4 2 mol/L ;
- Spectrofotometru UV - VIS : H.P. 8453 ;
- Baie de ultrasunete ;
- Centrifugă.

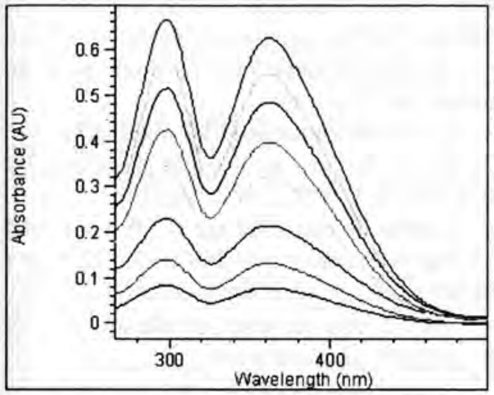


Fig. 2. Variaţia absorbanţei picrolonatului de famotidină funcţie de concentraţia de famotidină

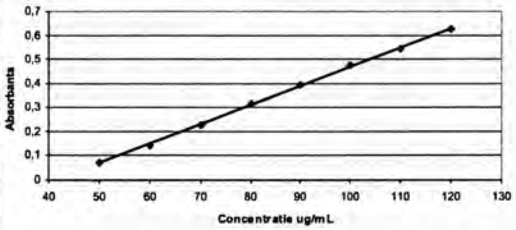


Fig. 3. Curba de etalonare obţinută la determinarea cantitativă spectrofotometrică a picrolonatului de famotidină

Metodă

Se măsoară cu precizie câte 1 mL soluţie etalon de famotidină (concentraţii cuprinse între 50 - 120 mg/mL) ce se aduc cantitativ în eprubete de centrifugă gradate, se adaugă H_2SO_4 2 mol/L (pH~1) şi se încălzeşte la 50°C ; se adaugă 1 mL soluţie acid picrolonic, proaspăt preparat, picătură cu picătură după care se lasă în repaus 30 minute când se obţine un precipitat galben intens ce se separă prin centrifugare la 5000 rpm timp de 20 minute. Se îndepărtează cu atenţie supernatantul, se adaugă 5 mL H_2SO_4 2 mol/L şi se mai centrifughează 5 minute după care se spală cu apă distilată. Precipitatul obţinut se solubilizează în DMF şi se completează la 5 mL cu acelaşi solvent. Se citeşte absorbanţa soluţiilor obţinute la lungimea de undă, λ = 362 nm, faţă de DMF.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În scopul validării metodei de analiză au fost studiaţi următorii parametri : liniaritatea, precizia, acurateţea, limita de detecţie, limita de cuantificare şi selectivitatea.

TABELUL I
Datele folosite la trasarea curbei de etalonare pentru determinarea cantitativă spectrofotometrică a picrolonatului de famotidină

Nr. crt.	Famotidină μg/mL	Absorbanţă					
		Seria 1	Seria 2	Seria 3	Medie	Valoare predictivă	Valoare reziduală
1	50	0,07265	0,07233	0,07240	0,07246	0,069570833	0,002889167
2	60	0,14238	0,14205	0,14241	0,14228	0,149490952	-0,007210952
3	70	0,22583	0,22534	0,22545	0,22554	0,229411071	-0,003871071
4	80	0,31254	0,31219	0,31235	0,31236	0,309331190	0,003028810
5	90	0,39700	0,39623	0,39546	0,39623	0,389251310	0,006978690
6	100	0,47566	0,47537	0,47565	0,47556	0,469171429	0,006388571
7	110	0,54578	0,54549	0,54571	0,54566	0,549091548	-0,003431548
8	120	0,62444	0,62406	0,62422	0,62424	0,629011667	-0,004771667

Ecuaţia dreptei de regresie Abs = 0,007992012 · Conc. - 0,330029762
Ordonata la origine, b = - 0,330029762
Panta, a = 0,007992012
Coeficientul de corelaţie $r = 0,999611496$ $(r > 0,999)$
$r^2 = 0,99922314$
Deviaţia standard S = 0,005895822

Liniaritatea metodei

Intervalul de liniaritate al metodei a fost studiat prin efectuarea a 3 serii de determinări pentru concentraţii de famotidină cuprinse între 50 µg/mL şi 120 µg/mL.

În fig. 2 este prezentată variaţia absorbanţei picrolonatului de famotidină în DMF funcţie de concentraţia de famotidină.

În continuare sunt prezentate rezultatele obţinute şi prelucrarea statistică (tab. I), precum şi curba de etalonare (fig. 3).

Precizia metodei

Precizia metodei a fost evaluată pe trei concentraţii de famotidină, 60 µg/mL, 80 µg/mL şi 100 µg/mL, prin efectuarea a două serii de determinări, în zile diferite cu reactivi provenind din surse diferite; pentru fiecare concentraţie au fost efectuate câte trei determinări pe serie.

Rezultatele calculate statistic privind repetabilitatea metodei sunt redate în tabelele II şi III.

În scopul aprecierii reproductibilităţii metodei au fost supuse prelucrării statistice rezultatele obţinute în cele două serii de determinări (tab. IV).

Limita de detecţie (LD) a metodei

LD = S x 3 / a = 0,005895822 x 3 / 0,007992012 = 2,213143 µg/mL

Limita de cuantificare (LQ) a metodei

LQ = S x 10 / a = 0,005895822 x 10 / 0,007992012 = 7,377143 µg/mL,

unde S este deviaţia standard a dreptei de regresie şi a este panta.

Acurateţea metodei

Acurateţea metodei a fost apreciată prin calcularea erorii relative (Xd) a regăsirii în intervalul de concentraţii cuprins între 60 - 100 µg/mL famotidină.

În tabelul V sunt redaţi parametrii statistici calculaţi.

Selectivitatea metodei

Determinările au fost interferate de timolol şi propranolol, dar la alte nivele de concentraţie decât cele la care s-a lucrat pentru famotidină.

TABELUL II

Repetabilitatea metodei : Seria nr. 1, date statistice

Parametru statistic	Valoare
Regăsire medie	99,815%
Deviaţia standard	1,066549
Coeficientul de variaţie	1,068520% (RSD ? 5 %)
Intervalul de încredere (P = 95%, t = 2,306, n = 9)	99,815 ± 0,819823

TABELUL III

Repetabilitatea metodei : Seria nr. 2, date statistice

Parametru statistic	Valoare
Regăsire medie	99,824%
Deviaţia standard	1,074675
Coeficientul de variaţie	1,076565% (RSD ? 5 %)
Intervalul de încredere (P = 95%, t = 2,306, n = 9)	99,824 ± 0,826069

TABELUL IV

Reproductibilitatea metodei : date statistice

Parametru statistic	Valoare
Regăsire medie	99,820%
Deviaţia standard	1,038664
Coeficientul de variaţie	1,040537% (RSD ? 5 %)
Intervalul de încredere (P = 95%, t = 2,110, n = 18)	99,820 ± 0,516516

TABELUL V

Acurateţea metodei : date statistice

Parametru statistic	Valoare
Valoare medie $\overline{Xd}$	0,883744%
Deviaţia standard	0,532483
Intervalul de încredere (P = 95%, t = 2,110, n = 18)	0,883744 ± 0,264798

TABELUL VI

Determinarea cantitativă a famotidinei din soluţie injectabilă

Nr. det.	Absorbanţa citită	a = µg famotidină/mL	mg famotidină / 5 mL
1	0,31236	80,29	20,072
2	0,31215	80,26	20,065
3	0,31224	80,28	20,070
4	0,31243	80,30	20,075
5	0,31219	80,27	20,067
6	0,31220	80,27	20,067

n = 6 $\overline{X}$ = 20,069 S = 0,003723 $S_{\bar{x}}$ = 0,001520

c_v = 0,018554 % ; α = 0,95 t_α = 2,571 A = 20,069 ± 0,003907

Determinarea cantitativă a famotidinei din soluţie injectabilă (20 mg/5 ml)

Conţinutul unei fiole cu soluţie injectabilă reconstituită (5 mL solvent + 20 mg pulbere) de famotidină se aduce cantitativ într-un balon cotat de 25 mL şi se completează cu apă la semn. Se măsoară 1 mL soluţie ce se transferă într-un balon cotat de 10 mL şi se completează cu apă la semn. 1 mL soluţie (~80 mg famotidină) se prelucrează după modul de lucru descris în tehnica metodei.

Cantitatea de famotidină pe fiolă injectabilă se calculează după relaţia:

mg famotidină / 5 mL = 250 × a

unde: a = cantitatea de famotidină calculată pe curba de calibrare (mg);

Rezultatele obţinute sunt redate în tab. VI.

CONCLUZII

S-a elaborat o nouă metodă de determinare cantitativă a famotidinei, având la bază reacţia cu acidul picrolonic.

Metoda este liniară în domeniul de concentraţii cuprins între 50 - 120 µg/mL famotidină cu un coeficient de corelaţie r = 0,999611496; au fost calculate: limita de detecţie (LD = 2,213143 µg/mL), limita de cuantificare (LQ = 7,377143 µg/mL), precizia (coeficientul de variaţie intra şi inter zilnic a fost sub limita maximă de 5%) şi acurateţea metodei (abaterea relativă a rezultatelor obţinute experimental faţă de valoarea teoretică a fost mai mică de 5%); metoda a fost aplicată la determinarea cantitativă a famotidinei din soluţie injectabilă.

BIBLIOGRAFIE

1. Kamath BV, Shivram K, Vangani S. Spectrophotometric determination of famotidine by charge transfer complexation. *Anal Lett* 1992 ; 25 (12) : 2239-2247.
2. Agrawal YK, Shivramchandra K, Singh GN, Rao BE. Spectrophotometric determination of famotidine in pharmaceutical preparations. *J Pharm Biomed Anal* 1992 ; 10 (7) : 521-523.
3. Rao GR, Avadhanulu AB, Vatsa DK. Spectrophotometric estimation of famotidine and mefenamic acid in their dosage forms. *East Pharm* 1990 ; 33 (385) : 175 - 176.
4. Guvener B, Ates S. Method for the assay of famotidine in tablets. *Acta Pharm Turc* 1988 ; 30 (2) : 67-68.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

FARMACIE

ARTICOLE ORIGINALE

ELECTROZI MEMBRANĂ-SELECTIVI ÎN ANALIZA MEDICAMENTELOR. NOTA II

Nela Bibire, V. Dorneanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
Disciplina de Chimie Analitică

MEMBRANE-SELECTIVE ELECTRODES FOR DRUG ANALYSIS. NOTE II. (Abstract): Seven membrane-selective electrodes with PVC matrix and liquid-membrane for N-butylscopolamine with different electroactive materials are presented. These electrodes have a linear response in the concentration range of 10^{-6} - 10^{-2} M N-butylscopolamine bromide, with a detection limit between 4.58×10^{-7} M and 1.09×10^{-6} M. These electrodes were used with good results for quantitative assay by direct potentiometry and potentiometric titration of N-butylscopolamine bromide from pharmaceutical formulations. Recovery was between 95.50% and 99.20% for N-butylscopolamine bromide of injectable solutions. **Key words**: N-BUTYLSCOPOLAMINE-SELECTIVE ELECTRODES

Literatura de specialitate citează numeroase metode potenţiometrice ce utilizează electrozii membrană-selectivi pentru determinarea cantitativă a diverselor substanţe medicamentoase, între care şi alcaloizii derivaţi de tropanol (1,2,3).

În această lucrare se prezintă construcţia, caracteristicile şi aplicaţiile analitice ale unor electrozi cu matrice PVC şi cu membrană lichidă, selectivi pentru bromura de N-butilscopolamoniu.

Bromura de N-butilscopolamoniu, oficializată de FR X, este o sare de amoniu cuaternară obţinută prin semisinteză; structura sa este prezentată în figura 1.

Bromura de N-butilscopolamoniu este un anticolinergic, folosit ca antispastic, singur sau în asociere cu alte substanţe medicamentoase (4).

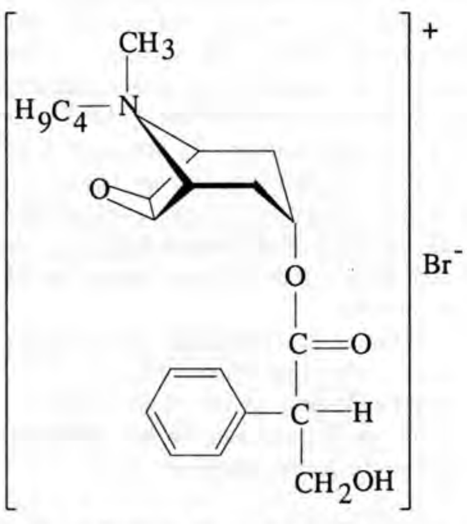


Fig. 1. Bromura de [3(2'-fenil-3'-hidroxipropioniloxi)-6,7-epoxi-8-metil-8-butil-8-azabiciclo[3.2.1]octan]

MATERIAL ŞI METODĂ

- soluţie apoasă stoc de bromură de N-butilscopolamoniu 10^{-2} mol/L;
- soluţie internă de referinţă - soluţie de 10^{-3} mol/L bromură de N-butilscopolamoniu în soluţie apoasă saturată de AgCl;
- soluţie apoasă de KNO_3 $2 \cdot 10^{-1}$ mol/L;
- soluţii tampon pH = 5,0 (după Walpole) (5);
- soluţie apoasă de HBr 1 mol/L;
- soluţie apoasă de NaOH 1 mol/L;
- soluţii apoase 10^{-3} mol/L de: KNO_3, NaCl, sulfat de atropină, bromhidrat de homatropină, clorhidrat de scopolamină, clorhidrat de efedrină, clorhidrat de papaverină, fosfat de codeină şi nitrat de pilocarpină;
- produse farmaceutice: soluţia injectabilă Scobutil 0,01 g/mL (Sicomed S.A., România), soluţia injectabilă Butylscopolamine bromide 0,01 g/mL (Laboratoires Sopreli Spri, Bruxelles, Belgia) şi soluţia injectabilă Buscopan 0,02 g/mL (Boehringer Ingelheim, Bruxelles, Belgia);
- electrozi membrană-selectivi cu matrice PVC şi cu membrană lichidă de construcţie proprie;
- electrod de referinţă Ag-AgCl;
- electrod saturat de calomel (SCE);
- electrod de sticlă de pH;
- pH-metru electronic Seibold-Wien;
- agitator magnetic;
- cronometru.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

1. Caracteristici funcţionale

Măsurătorile de potenţial s-au realizat cu ajutorul unei celule electrochimice de tipul:

$$\begin{array}{l|c|l} \text{Electrod} & [\text{alcaloid}^+]=10^{-6}\text{-}10^{-2} & \\ \text{alcaloid}^+ & \text{mol/L} & \text{ESC} \\ \text{- selectiv} & \mu=0{,}2\ (KNO_3),\ pH=5{,}0 & \end{array}$$

Forţa electromotoare a celulei electrochimice este dată de relaţia:

$E_{(I)} = E_0' + S \log [\text{alcaloid}^+]$

unde [alcaloid$^+$] este [N-butilscopolamoniu$^+$].

Au fost studiate caracteristicile funcţionale ale electrozilor realizaţi şi studiaţi, iar datele obţinute sunt incluse în tabelul I.

2. Selectivitatea electrodului

Coeficientul de selectivitate, K, s-a calculat cu ajutorul relaţiei lui Srinivasan şi Rechnitz (6):

$$K = 10^{\Delta E/S} \cdot \frac{[A^+]}{[I^{z+}]}$$

3. Aplicaţii analitice

Metoda potenţiometrică directă

Cantitatea în g de bromură de N-butilscopolamoniu din 1 mL de soluţie, C_p, s-a calculat cu ajutorul relaţiei

$C_p = C_x \times v \times M_r/1000$, unde:

C_x = concentraţia bromurii de N-butilscopolamoniu din soluţia probei de analizat, în mol/L (de pe curba de calibrare);

v = volumul de soluţie de analizat (20 mL);

M_r = masa moleculară relativă a bromurii de N-butilscopolamoniu (440,4).

Titrarea potenţiometrică

Cantitatea în g de bromură de N-butilscopolamoniu din 1000 mL soluţie de analizat, C_p, s-a calculat cu ajutorul relaţiei

$C_p = v_e \times F_{0,001\ M} \times M_r \times 0{,}001/v_p \times 1000$, unde:

v_e = volumul de soluţie de tetrafenilborat de sodiu 0,001 mol/L consumat până la punctul de echivalenţă (de pe curba de titrare);

$F_{0,001\ M}$ = factorul de molaritate 0,001 al soluţiei de tetrafenilborat de sodiu;

v_p = volumul de soluţie de analizat;

M_r = masa moleculară relativă a bromurii de N-butilscopolamoniu (440,4).

Rezultatele care s-au obţinut la determinarea cantitativă a bromurii de N-butilscopolamoniu cu electrozii selectivi menţionaţi, din cele trei produse farmaceutice, sunt prezentate în tabelul II şi tabelul III.

CONCLUZII

S-au realizat şi caracterizat electrozi cu matrice PVC şi cu membrană lichidă, selectivi pentru bromura de N-butilscopolamoniu.

Electrozii construiţi şi studiaţi au fost aplicaţi cu rezultate bune la determinarea

TABELUL I

Principalele caracteristici funcţionale ale electrozilor N-butilscopolamoniu-selectivi studiaţi

Materialul electroactiv/ Tipul de electrod	Domeniul de răspuns liniar (mol/L) / Domeniul de pH	Limita de detecţie (mol/L)	Panta electrodului, S (mV/decadă de concentraţie) / Potenţialul standard condiţional (mV)	Timpul de răspuns (s)
N-(p-nitrobenzoil-fenilalanil)-N-butilscopolamoniu cu matrice PVC	10^{-5}- 10^{-2} 2,0 – 7,0	$4,82\cdot10^{-6}$	46,99 208,24	25 s pentru conc. 10^{-5} mol/L instantaneu pt. conc. > 10^{-5}mol/L
N-(p-nitrobenzoil-fenilalanil)-N-butilscopolamoniu cu membrană lichidă	10^{-6}- 10^{-2} 2,0 – 7,0	$4,18\cdot10^{-7}$	55,79 414,74	20 s pentru conc. 10^{-5} mol/L, 10^{-6} mol/L instantaneu pt. conc. > 10^{-5}mol/L
N-(p-nitrobenzoil-asparaginil)-N-butilscopolamoniu cu matrice PVC	10^{-5}- 10^{-2} 2,0 – 7,0	$9,48\cdot10^{-6}$	42,12 168,82	30 s pentru conc. 10^{-5} mol/L instantaneu pt. conc.> 10^{-5}mol/L
N-(p-nitrobenzoil-asparaginil)-N-butilscopolamoniu cu membrană lichidă	10^{-5}- 10^{-2} 2,0 – 7,0	$4,20\cdot10^{-6}$	54,89 308,09	20 s pentru conc. 10^{-5} mol/L instantaneu pt. conc. > 10^{-5}mol/L
Reineckat de N-butilscopolamoniu cu membrană lichidă	10^{-6}- 10^{-2} 3,0 – 8,0	$1,09\cdot10^{-6}$	30,70 220,82	25 s pentru conc. 10^{-5} mol/L, 10^{-6} mol/L instanţaneu pt. conc. > 10^{-5}mol/L
Tetrafenilborat de N-butilscopolamoniu cu membrană lichidă	10^{-6}- 10^{-2} 3,0 – 8,0	$1,12\cdot10^{-6}$	26,70 256,94	30 s pentru conc. 10^{-5} mol/L, 10^{-6} mol/L 10 s pt. conc. > 10^{-5}mol/L
Dipricrilaminat de N-butilscopolamoniu cu membrană lichidă	10^{-6}- 10^{-2} 2,0 – 7,0	$4,58\cdot10^{-7}$	52,24 368,06	30 s pentru conc. 10^{-5} mol/L, 10^{-6} mol/L instantaneu pt conc. > 10^{-5}mol/L

TABELUL II

Rezultatele obţinute cu electrozii N-butilscopolamoniu-selectivi la determinarea cantitativă a bromurii de N-butilscopolamoniu din soluţiile injectabile Scobutil, Butylscopolamine bromide şi Buscopan prin metoda potenţiometrică directă

Tipul de electrod	Concentraţia medie (g ‰)	Regăsirea medie (%)	Intervalul de încredere (A)
N-(p-nitrobenzoil-fenilalanil)-N-butilscopolamoniu cu matrice PVC	$9,87\cdot10^{-3}$ $9,86\cdot10^{-3}$ 0,0197	98,70 98,60 98,50	$A= 9,87\cdot10^{-3} \pm 2,37\cdot10^{-5}$ $A= 9,86\cdot10^{-3} \pm 2,60\cdot10^{-5}$ $A= 0,0197 \pm 5,93\cdot10^{-5}$
N-(p-nitrobenzoil-fenilalanil)-N-butilscopolamoniu cu membrană lichidă	$9,88\cdot10^{-3}$ $9,86\cdot10^{-3}$ 0,0196	98,80 98,60 98,00	$A = 9,88\cdot10^{-3} \pm 2,24\cdot10^{-5}$ $A = 9,86\cdot10^{-3} \pm 2,40\cdot10^{-5}$ $A= 0,0196 \pm 6,02\cdot10^{-5}$
N-(p-nitrobenzoil-asparaginil)-N-butilscopolamoniu cu matrice PVC	$9,83\cdot10^{-3}$ $9,85\cdot10^{-3}$ 0,0196	98,34 98,50 98,00	$A = 9,83\cdot10^{-3} \pm 3,57\cdot10^{-5}$ $A = 9,85\cdot10^{-3} \pm 3,29\cdot10^{-5}$ $A= 0,0196 \pm 6,02\cdot10^{-5}$
N-(p-nitrobenzoil-asparaginil)-N-butilscopolamoniu cu membrană lichidă	$9,91\cdot10^{-3}$ $9,92\cdot10^{-3}$ 0,0198	99,10 99,20 99,13	$A = 9,91\cdot10^{-3} \pm 2,03\cdot10^{-5}$ $A = 9,92\cdot10^{-3} \pm 1,64\cdot10^{-5}$ $A = 0,0198 \pm 5,59\cdot10^{-5}$
Reineckat de N-butil-scopolamoniu cu membrană lichidă	$9,95\cdot10^{-3}$ $9,59\cdot10^{-3}$ 0,0194	95,50 95,90 97,00	$A = 9,55\cdot10^{-3} \pm 4,43\cdot10^{-5}$ $A = 9,59\cdot10^{-3} \pm 4,67\cdot10^{-5}$ $A = 0,0194 \pm 9,24\cdot10^{-5}$
Tetrafenilborat de N-butil-scopolamoniu cu membrană lichidă	$9,56\cdot10^{-3}$ $9,60\cdot10^{-3}$ 0,0195	95,60 96,00 97,50	$A = 9,56\cdot10^{-3} \pm 3,70\cdot10^{-5}$ $A = 9,60\cdot10^{-3} \pm 3,08\cdot10^{-5}$ $A = 0,0195 \pm 9,43\cdot10^{-5}$
Dipricrilaminat de N-butil-scopolamoniu cu membrană lichidă	$9,85\cdot10^{-3}$ $9,86\cdot10^{-3}$ 0,0197	98,50 98,60 98,25	$A = 9,85\cdot10^{-3} \pm 2,41\cdot10^{-5}$ $A = 9,86\cdot10^{-3} \pm 2,41\cdot10^{-5}$ $A = 0,0197 \pm 6,33\cdot10^{-3}$

TABELUL III

Rezultatele obţinute cu electrodul N-butilscopolamoniu-selectiv cu material electroactiv tetrafenilborat de N-butilscopolamoniu la determinarea cantitativă a bromurii de N-butilscopolamoniu din soluţiile injectabile Scobutil, Butylscopolamine bromide şi Buscopan prin titrare potenţiometrică

Tipul de electrod	Concentraţia medie (g ‰)	Regăsirea medie (%)	Intervalul de încredere (A)
Tetrafenilborat de N-butil-scopolamoniu cu membrană lichidă	$9,59\cdot10^{-3}$ $9,66\cdot10^{-3}$ 0,0195	95,90 96,60 97,50	$A = 9,59\cdot10^{-3} \pm 2,76\cdot10^{-5}$ $A = 9,66\cdot10^{-3} \pm 3,72\cdot10^{-5}$ $A = 0,0195 \pm 1,03\cdot10^{-4}$

cantitativă prin metoda potenţiometrică directă şi prin titrare potenţiometrică a bromurii de N-butilscopolamoniu din soluţiile injectabile Scobutil 0,01 g/mL, Butylscopolamine bromide 0,01 g/mL şi Buscopan 0,02 g/mL.

Metodele ce utilizează aceşti electrozi membrană-selectivi sunt precise, sensibile, selective şi rapide.

BIBLIOGRAFIE

1. Ionescu MS, Sitaru S, Baiulescu GE, Coşofreţ VV. Electrozi membrană mepivacaină şi bupivacaină selectivi. *Rev Chim* 1987 ; 3 : 256-258.
2. Li B, Zhang Z, You X, Lu T, Yin G. PVC Membrane Electrodes of Anisodamine - N-Butyl Scopolamine (Hyoscine Butylbromide) and Homatropine. *Analyst* 1988 ; 113 (1) : 57-60.
3. *** *Sensors - A Comprehensive Survey. Chemical and Biochemical Sensors.* Gopel W, Hesse J, Zemel JN, editors. Weinheim, 1991, I (2), 18-26, 177-184.
4. *** *Farmacopeea Română,* ediţia a X-a. Bucureşti : Ed. Medicală, 1993, 172-174.
5. Luca C. *pH-ul şi aplicaţiile lui.* Bucureşti : Ed. Tehnică, 1973, 162-170.
6. Srinivasan K, Rechnitz GA. Selectivity Studies on Liquid Membrane Ion Selective Electrodes. *Anal Chem* 1969 ; 41 : 1203-1210.

NOUTĂŢI

TRANSPLANTUL DE ORGAN - CÂTE DIN PROMISIUNI S-AU REALIZAT ?

Apariţia anticalcineurinelor ca medicaţie imunosupresoare şi perfectarea tehnicii chirurgicale, au facut din transplantul de organ o metodă terapeutică de rutină pentru stadiile finale de suferinţă renală, hepatică, cardiacă şi/sau pulmonară, etc. În activitatea curentă, rezultatele transplantului de organ sunt încă grevate de două probleme majore : 1) supravieţuirea pe termen lung a grefonului este nesatisfăcătoare, şi 2) cererea din ce în ce mai mare de organe pentru transplant şi durata mare de aşteptare pentru alocarea unui grefon. După apariţia ciclosporinei supravieţuirea grefonului renal în primul an a crescut de la 45% la 95%, însă supravieţuirea de durată a acestuia rămâne limitată de însăşi complicaţiile unei imunosupresii continue, prin apariţia de boli cardiovasculare, infecţii oportuniste şi patologie malignă. Toleranţa grefonului nu implică absenţa unui răspuns imun, ci acceptarea unui grefon fără terapie imunosupresivă cronică ! În ultimii 25 ani s-au utilizat numeroase strategii pentru inducerea toleranţei imune în transplant cum ar fi himerismul hematopoietic mixt, blocada costimulatorie a celulelor T, depleţia limfocitelor T periferice în combinaţie cu "medicaţia imunsupresoare permisivă", etc. Există o ierarhie a tolerabilităţii imunologice în transplantul de organe şi ţesuturi. Există o ierarhie a tolerabilităţii imunologice, de la cel mai bine tolerat spre cel mai slab tolerat grefon : ficatul > cordul > rinichiul > pancreasul endocrin > piele. Pe măsură ce transplantul şi-a dovedit eficacitatea, cererea de organe a devenit din ce în ce mai mare - în USA, anual, aproximativ 20% din pacienţii transplantaţi renal necesită retransplant ! Se poate spune că transplantul de organ este victima propriului succes ! Din statisticile americane ale anului 2003, durata medie de aşteptare pentru un grefon renal era de 5 ani. Conform aceleiaşi statistici anual mor 2700 pacienţi în USA, în aşteptarea unui transplant. La această problemă există în prezent două soluţii : prima, xenogrefa de la animale modificate genetic (primele xenogrefe de la porci transgenici la primate au fost încununate de succes) şi a doua, transplantul de celule stem. Deşi s-au acumulat 50 ani de experienţă în transplantul de organe şi ţesuturi, progresele în domeniul imunologiei au fost mai lente decât aşteptările. Recentele descoperiri în domeniul imunologiei lămuresc doar parţial complexitatea structurii sistemului imun şi mecanismul memoriei imunologice la specia umană. Aceste achiziţii dovedesc că se pot aplica diferite modele terapeutice pentru inducerea toleranţei imunologice (Lechler RI, Szkes M, Thomson AW, Turka L. Organ transplantation - how much of the promise has been realised ? *Nature Medicine* 2005 ; 11 (6) :).

Florin Grecu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

FARMACIE **ARTICOLE ORIGINALE**

STUDIUL COMPARATIV AL UNOR SURSE DE APE MINERALE SULFUROASE DIN JUDEŢUL IAŞI

Alina Ştefanache[1], Cătălina Stan[2], C. Caraman, V. Nastase[1], Maria Miftode[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Chimie Generală şi Anorganică
2 Disciplina de Industria Medicamentului şi Biotehnologii Farmaceutice

COMPARATIVE STUDY OF SEVERAL SULPHURATED MINERAL WATER SOURCES FROM IASI COUNTY (Abstract) : The comparative study aimed the actualisation of the analytical panel of some mineral water sources, sulphurated, iso- and hipertonical (existing in Nicolina area, Iaşi county), that is the constant physico-chemical composition, in order to signal the alteration of water's quality. From the performed analysis, along the time and the presented ones, it can be observed than the sources maintain intact, along many decades, the chemical composition and their physical characteristics, and also their therapeutical action, due to the fact they are localised deep underground. **Key words** : MINERAL WATERS, SULPHURATED WATERS, ANALITYCAL STUDY

Apele minerale sulfuroase sunt ape minerale ce conţin cel puţin 1 mg sulf titrabil la litru sub formă de H_2S, HS^-, tiosulfaţi sau complexe coloidale sulfuroase.

În contact cu aerul, aceste ape se oxidează uşor, eliberează sulf coloidal, care în timp se depune. La început, sulful format se dizolvă în hidrosulfurile alcaline existente, formând polisulfuri care imprimă apei o nuanţă galben-verzuie, apoi un aspect opalescent (sulf coloidal) şi, în final, toate formele reduse ale sulfului sunt oxidate complet la sulf elementar care se depune şi este farmacodinamic inert. Din acest motiv, tratamentul cu ape sulfuroase se face, de preferinţă, direct de la sursă cu apă minerală proaspătă (1).

Apele minerale sulfuroase sunt, de cele mai multe ori, mixte : sulfuroase-cloro-sodice, sulfuroase-carbogazoase, sulfuroase-alcalino-teroase etc.

Originea hidrogenului sulfurat este legată de prezenţa rocilor sedimentare gipsoase care sunt reduse de substanţele organice sau de bacteriile sulfatoreducătoare la H_2S sau prin spălarea rocilor sulfuroase de ape carbogazoase (2). Astfel, sub acţiunea acidului carbonic, pirita dă probabil hidrogen sulfurat şi bicarbonatul feros care intră apoi în soluţie :

$$FeS_2 + 2CO_2 + 2H_2O = Fe(HCO_3)_2 + S + H_2S$$

În apa minerală au loc disocieri reversibile, funcţie de pH, de forma :

$$H_2S \longrightarrow HS^- + H^+$$
$$HS^- \rightleftarrows S^{2-} + H^+$$

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a supus studiului un număr de cinci surse de ape minerale sulfuroase. Ele provin din sondele aflate în perimetrul municipiului Iaşi.

Cercetarea hidro-geologică prin sonde şi sondeoze s-a desfăşurat de-a lungul timpului în mai multe etape şi a permis stabilirea succesiunii geologice şi inventarierea colectoarelor de ape minerale din subsolul zonei.

Forajele de medie şi mare adâncime au pus în evidenţă patru orizonturi acvifere şi anume: straturile acvifere din depozitele Cuaternare, Miocene, Siluriene şi din formaţiunile din Cristalin.

Apele care circulă în depozitele miocene şi siluriene au dovedit calităţi terapeutice deosebite. Ele sunt utilizate în cură internă şi externă, sub formă de băi, irigaţii, aerosolizare, pe cale injectabilă, ionoforeză şi în fine în peloidogeneză. Calităţile terapeutice sunt determinate de mineralizarea lor, de conţinutul în hidrogen sulfurat şi de pH-ul uşor alcalin.

Macro- şi microcationii aflaţi în apele minerale cercetate au fost determinaţi prin metoda spectroscopiei de absorbţie atomică. Pentru determinarea cantităţilor de micro- şi macroelemente din diferite probe, s-a utilizat un spectrofotometru de absorbţie atomică tip AAS 1N Germania. Pentru dozarea unui anumit element, se foloseşte lampa corespunzătoare elementului respectiv, reglând - în acelaşi timp - lungimea de undă pentru care absorbţia este maximă (în scopul obţinerii celei mai mari sensibilităţi). Se trasează apoi o curbă de etalonare, utilizând soluţii ale substanţei de dozat, de concentraţii cunoscute, la lungimea de undă maximă.

REZULTATE

În tabelul I şi figura 1 sunt inserate şi reprezentate datele analitice comparative a cinci surse de ape minerale sulfuroase, izo- şi hipertonice, existente în zona Nicolina - Socola din municipiul Iaşi (sondele 3501, 3502, 3503, 3506, 3507).

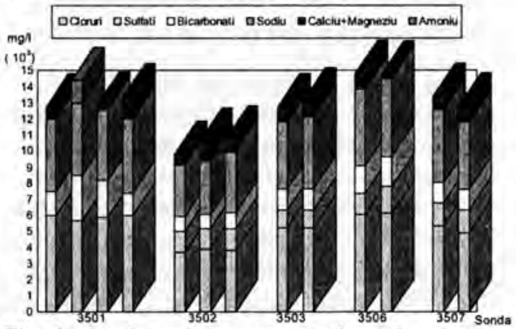


Fig. 1. Datele analitice comparative a 5 surse de ape minerale din Iaşi

Se observă că pe parcursul a peste 45 de ani valoarea conţinutului apelor sulfuroase, exprimată în mEq% rămâne, în general, constantă, atât pentru anioni, cât şi pentru cationi (fig. 1).

S-a redat comparativ conţinutul în mg/l a macroelementelor din toate apele minerale sulfuroase din zona Socola - Nicolina - Iaşi (tab. I).

Din tabel se observă o relativă similitudine între conţinutul de macroanioni şi macrocationi. Datele analitice comparative scot în evidenţă faptul că mineralizarea totală a sondei 3503 este foarte apropiată de cea a sondei 3507, iar sonda 3502 are cea mai redusă mineralizare dintre toate sondele.

Exprimarea în mEq% este forma cea mai accesibilă de apreciere şi caracterizare a unei ape minerale din punct de vedere medical. Prin acest mod de exprimare se pot caracteriza tipul şi categoria în care se include o apă minerală. De asemenea, în acest mod de exprimare se ţine seama şi de microelementele pe care apa le conţine.

Studiul comparativ a urmărit, în primul rând, actualizarea tabloului analitic al surselor, deci constanţa constituţiei fizico-chimice, în scopul atenţionării privind modificarea calităţii apelor.

DISCUŢII

Din datele analitice, se constată că sursele îşi păstrează compoziţia chimică şi caracteristicile fizice. Nu apar modificări majore privind mineralizarea totală, precum şi a componentelor dominante. Micile diferenţe sunt datorate, în bună parte, metodelor analitice folosite.

TABELUL I

Datele analitice comparative a cinci surse de ape minerale din zona Nicolina - Socola, Iaşi

Sursa	Data analizei	Mineralizarea totală (mg/l)	mEq/l	H_2S mg/l	ΔM mg/l	ΔmEq/l	ΔH_2S/l
Sonda 3501 Băile Nicolina	1954 decembrie	12877,6	405,33	213,4			
	1965 octombrie	14224,93	411,20	294,0	+1347,3	+5,87	+80,6
	1997 august	13141,30	403,83	331,05	-1083,6	-7,37	+37,5
	2002 iunie	13564,655	422,50	336,5	+423,3	+18,67	+5,0
Sonda 3502 Nicolina Spitalul de Recuperare	1965 octombrie	9764,24	299,1	247,3			
	1982 mai	10280,504	303,67	286,69	+516,2	+4,57	+39,39
	2002 iunie	10107,53	301,64	273,5	-172,97	-2,03	-13,19
Sonda 3503 Socola Fabrica de Mobilă	1982 iunie	12339,024	384,70	240,0			
	2002 mai	12441,55	384,77	230,0	+102,5	+0,07	-10,0
Sonda 3506 Băile Nicolina	1982 iunie	14675,223	453,54	232,0			
	2002 mai	14396,50	454,11	235,0	-278,7	+0,56	+3,0
Sonda 3507 Gara Nicolina	1997 iunie	13104,06	402,58	307,6			
	2002 mai	12535,3	382,80	290,0	-518,7	-19,78	-17,6

Din rezultatele obţinute la ultima analiză reiese că apa este cloro-sodică bicarbonatată, sulfatată, cu un conţinut redus în microelemente (0,95 mEq%).

Deoarece mineralizarea surselor este peste 10 g/l apele sunt indicate numai în cură externă sau sub formă de aerosoli. Sunt indicate sub formă de băi, acţiunea terapeutică fiind dată de conţinutul ridicat în H_2S. Apele sunt puternic reducătoare, acţiune dată de conţinutul în H_2S, dar care, în acelaşi timp, poate fi şi toxic la concentraţii mari.

Sub formă de băi, sunt indicate în reumatismul cronic, afecţiuni ale sistemului nervos periferic, ca nevralgii, nevrite şi polinevrite, inflamaţii cronice genitale.

Sub formă de aerosoli, apele minerale sărate sulfuroase au o acţiune complexă care, constă în efecte antiseptice, excitante, antiinflamatorii şi trofice asupra mucoaselor respiratorii.

Acţiunea se observă îndeosebi în afecţiunile supurative ale căilor respiratorii şi în special în bronşiectazii (3).

Afecţiunile cutanate indicate pentru tratamentul cu ape sulfuroase sunt: psoriazisul, eczemele cronice, urticaria.

Pentru afecţiunile respiratorii se indică în bronhopatii cronice, bronşiectazii, astm bronşic, sinuzite cronice etc (4).

Apele minerale cu sulf pot fi folosite şi în tratarea diferitelor boli ca: astm, bronşite, otite medii, sinuzite, faringite refractare. Studii efectuate experimental au arătat că aceste ape au şi efecte imunomodulatoare.

În cadrul afecţiunilor cardiovasculare, se indică în hipertensiunea arterială secundară aterosclerotică, sindromul de ischemie periferică cronică, angionevrozele vasoconstrictoare.

Apele minerale sulfuroase exercită o acţiune antihistaminică evidentă (5). În ţara noastră astfel de ape se mai întalnesc la

Herculane, Olăneşti şi Vulcan.

Staţiunea Nicolina - Iaşi dispune de cele mai sulfuroase ape minerale din Europa: 273 - 336 mg/l H_2S.

CONCLUZII

În general, se constată că sursele de apă îşi păstrează în timp caracteristicile. Toate sunt ape hipertonice, cloro-sodice, puternic sulfuroase.

Analizele făcute de-a lungul timpului şi cele actuale nu relevă o diferenţă marcantă şi într-un anumit sens de creştere sau de scădere a unor parametri. Cu excepţia analizelor efectuate în 1954, variaţia în timp a mineralizării totale este cuprinsă între +0,1 g şi -0,5 g/l şi este puţin semnificativă la o mineralizare de peste 10 g/l. Fiind ape de profunzime ele îşi păstrează în timp constituţia fizico-chimică şi deci şi acţiunile terapeutice.

Deoarece mineralizarea surselor este peste 10g/l apele sunt indicate numai în cură externă, sau sub formă de aerosoli. Aceste ape minerale sunt cele mai puternic sulfuroase ape minerale din Europa. Calităţile terapeutice sunt determinate de mineralizarea lor, de conţinutul în hidrogen sulfurat şi de pH-ul uşor alcalin.

BIBLIOGRAFIE

1. Bellini M, Spataro M, Costa F et al. Gallbladder motility following intake of mineral bicarbonate alkaline water. Ultrasonographic assessment. *Minerva Medica* 1995 ; 86 (3) : 75-80.
2. Dinculescu Tr. *Indicaţii şi contraindicaţii de trimitere la cura balneoclimaterică*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1975, 86-98.
3. Grassi M, Raffa S, Fontana M, Messini F. Chronic obstructive bronchopneumopathy. Epidemiologic aspects and balneotherapy potential. *Clinica Terapeutica* 1994 ; 145 (12) : 493-501.
4. Stoicescu C. *Farmacodinamia apelor minerale de cură internă din România*. Bucureşti : Ed. Academiei RSR, 1982, 98-119.
5. Fourot JR, Bauzon M, Perin P. Spa treatment in pediatric pneumoallergology and ENT . *Ann Ped* 1992 ; 39 (5) : 293-239.

NOUTĂŢI

TULBURĂRILE DE EVACUARE GASTRICĂ POST-DUODENOPANCREATECTOMIE CU PREZERVAREA PILORULUI SUNT DETERMINATE DE SPASMUL PILORIC?

Duodenopancreatectomia cu prezervarea pilorului este o intervenţie complexă care se asociază relativ frecvent (14 - 16%) cu tulburări de evacuare gastrică. Etiologia acestora nu este complet elucidată. Autorii descriu un studio prospective efextuat pe 47 pacienţi la care s-a efectuat duodenopancreatectomie cu prezervarea pilorului asociată cu piloromiotomie sau/şi antroplastie. Diagnosticul histopatologic a evidenţiat adenocarcinom pancreatic la 23 pacienţi, pancreatită cronică la 11, ampulom vaterian în 5 cazuri, neoplasm chistic mucinos (pancreatic) în 5 şi adenoma viols duodenal în 3 cazuri. Spitalizarea postoperatorie medie a fost de 7 zile. S-a înregistrat un singur caz de tulburare de evacuare gastrică. Concluzia studiului este că piloromiotomia asociată duodenopancreatectomiei cu prezervare de pilor este eficientă în tratamentul tulburărilor de evacuare gastrică, acestea fiind probabil determinate de lezarea în timpul operaţiei a filetelor nervoase vagale (Kim DK, Hindenburg AA, Sharma SK et al. Is pylorospasm a cause of delayed gastric emptying after pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy? *Ann Surg Oncol* 2005 ; 12 (3) : 222-227).

R. Moldovanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

BIOINGINERIE **ARTICOLE ORIGINALE**

MOTRICITATE DESCRIPTIVĂ

I. Apostol[1], O. Ciobanu[2], C. Ungureanu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1 Disciplina Medicină fizică şi Recuperare
2 Disciplina de Desen tehnic şi CAD

DESCRIPTIVE MOTOR SCIENCES (Abstract): Paper presents a new approach of human motions and positions using Descriptive Geometry, a discipline used in 2D and 3D description of object positions in space. Some particular positions of human body are depicted using a reference system formed by three orthogonal planes : horizontal, vertical and lateral. Positions of arms are described using precise terms used in Descriptive Geometry. The use of precise terms in human positions description can improve communication and understanding of more complex positions in space. **Key words**: BODY POSITIONS, DESCRIPTIVE GEOMETRY, TERMINOLOGY

Termenul de antropologie motrică a fost introdus în limba română de prof. Elena Firea (1,2) ca o alternativă la termenul de antropologie sportivă. Antropologia motrică este o ştiinţă care se ocupă cu (3,4):

- studiul proceselor de creştere şi de dezvoltare şi a implicaţiilor motrice;
- studiul tipologiei constituţionale somatofiziologice şi corelarea cu cerinţele activităţii sportive;
- metodologia antropologică de evaluare a potenţialului şi a randamentului;
- selecţia pe baze antropologice şi dirijarea antrenamentului în funcţie de particularităţile individuale în sportul de performanţă.

Antrenamentul ştiinţific se bazează pe faptul că la efectuarea mişcărilor se depune un efort muscular dinamic, iar pentru atingerea unei poziţii statice se depune un efort static izometric. Poziţiile statice şi unele tipuri de mişcări ale unor părţi ale corpului uman pot fi descrise cu mare precizie dacă se apelează la procedeele geometriei descriptive.

Geometria descriptivă este o disciplină care permite determinarea precisă a dimensiunilor şi a poziţiei unui corp faţă de alt corp sau faţă de anumite repere (5,6). Cunoaşterea precisă a poziţiei ocupate de un corp sau de un organ anatomic permite o descriere corectă a unor mişcări sau poziţii de antrenament sau de tratament.

MATERIAL ŞI METODĂ

În lucrarea de faţă sunt prezentate ca exemplu, descrierile geometrice ale poziţiilor posibile ale braţelor aliniate în pre-

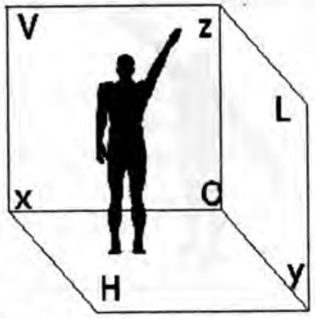


Fig. 1. Reperele utilizate în descrierea geometrică a poziţiei unui corp

lungire, faţă de un reper format din trei plane de proiecţie, perpendiculare între ele (fig. 1).

Reperele sunt formate din planul orizontal H, planul vertical V şi planul lateral L. Reprezentarea este axonometrică, pentru a permite interpretarea vizuală mai uşoară a poziţiei corpurilor sau a suprafeţelor anatomice. În această abordare, braţele vor fi strict aliniate în prelungire şi nu sunt descrise poziţiile picioarelor şi ale trunchiului.

Descrierea geometrică a poziţiilor posibile ale braţelor se poate face prin raportare pe rând la planele de proiecţie. Poziţia braţelor poate fi descrisă prin paralelismul şi perpendicularitatea faţă de planele de proiecţie.

În paralel cu prezentarea poziţiei corpului se prezintă caracteristicile unei drepte care are aceeaşi poziţie faţă de plane. Dreapta D din spaţiu este reprezentată împreună cu proiecţiile sale pe cele trei plane de proiecţie : d pe planul H, d' pe planul V şi d" pe planul L. Proiecţiile dreptei permit înţelegerea poziţiei dreptei D faţă de planele de referinţă şi în anumite cazuri permit reconstituirea poziţiei dreptei din spaţiu. Proiecţiile permit trecerea de la obiectul D din spaţiul tridimensional, la reprezentarea bidimensională, pe o suprafaţă de hârtie.

REZULTATE

În cazul descrierii poziţiilor braţelor prin indicarea paralelismului, pot exista trei situaţii :

- braţe paralele cu planul orizontal H (braţe orizontale) (fig.2) ;
- braţe paralele cu planul vertical V (braţe frontale) (fig. 3) ;

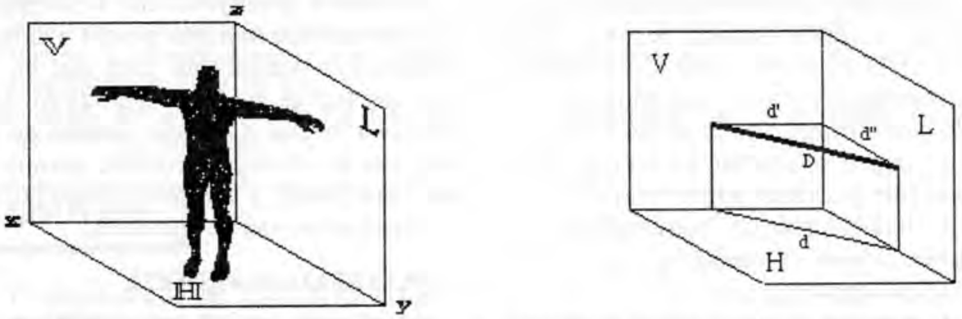


Fig. 2. Braţe paralele cu planul orizontal (braţe orizontale) ; în dreapta descrierea geometrică a dreptei orizontale

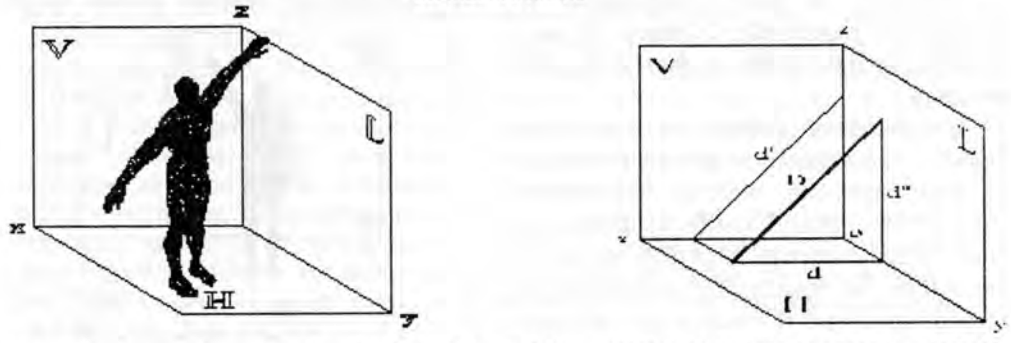


Fig. 3. Braţe paralele cu planul vertical (braţe frontale) ; în dreapta descrierea geometrică a dreptei frontale

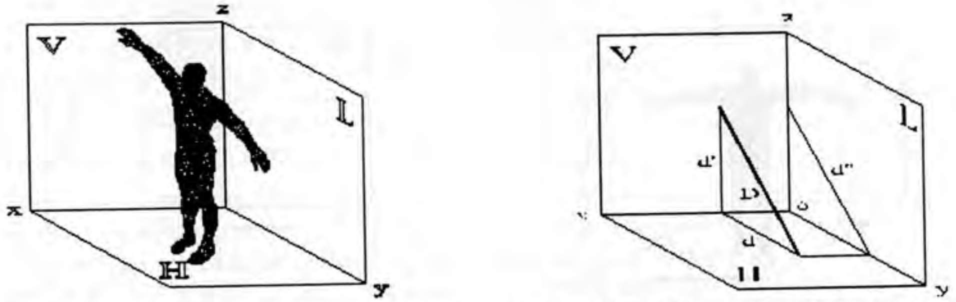


Fig. 4. Braţe paralele cu planul lateral (de profil) ; în dreapta descrierea geometrică a dreptei de profil

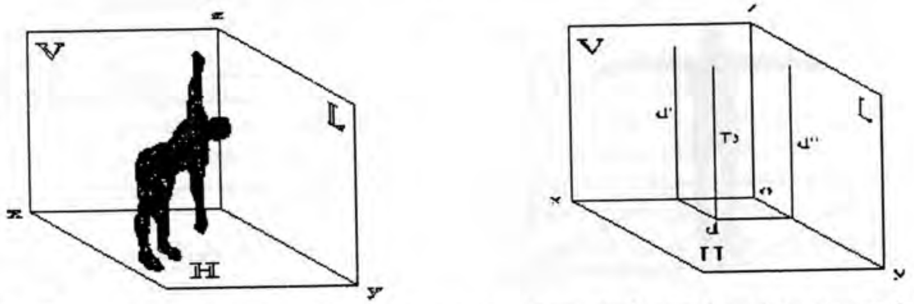


Fig. 5. Braţe perpendiculare pe planul orizontal (verticale) ; în dreapta descrierea geometrică a dreptei verticale

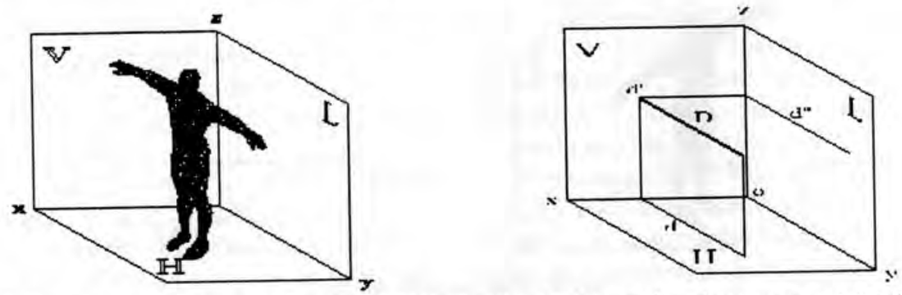


Fig. 6. Braţe perpendiculare pe planul vertical (de capăt) ; în dreapta descrierea geometrică a dreptei de capăt

- braţe paralele cu planul lateral L (braţe de profil) (fig. 4).

În cazul descrierii poziţiei braţelor prin indicarea perpendicularităţii, pot exista de asemenea trei cazuri :

- braţe perpendiculare pe planul orizontal (braţe verticale) (fig. 5) ;
- braţe perpendiculare pe planul vertical (braţe de capăt) (fig. 6) ;
- braţe perpendiculare pe planul lateral (braţe fronto-orizontale) (fig. 7).

Este posibilă şi indicarea poziţiei prin raportarea la axele x, y şi z. Sunt posibile :

- braţe paralele cu axa x (fig. 8) ; pot fi considerate un caz particular al dreptelor orizontale sau al celor perpendiculare pe L ;
- braţe paralele cu axa y (fig. 9) ; pot fi considerate un caz particular al dreptelor

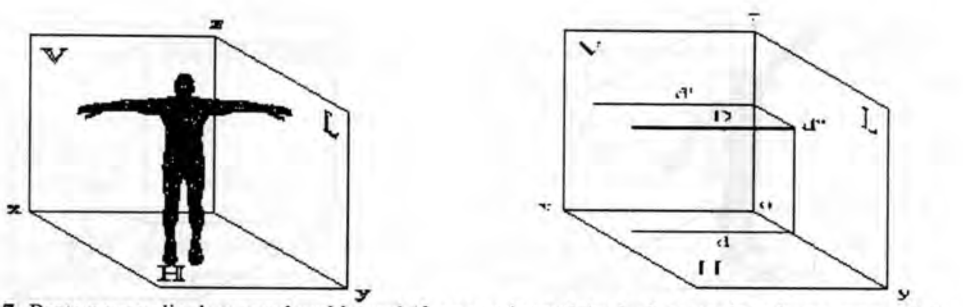


Fig. 7. Braţe perpendiculare pe planul lateral (fronto-orizontale) ; în dreapta descrierea geometrică a dreptei fronto-orizontale

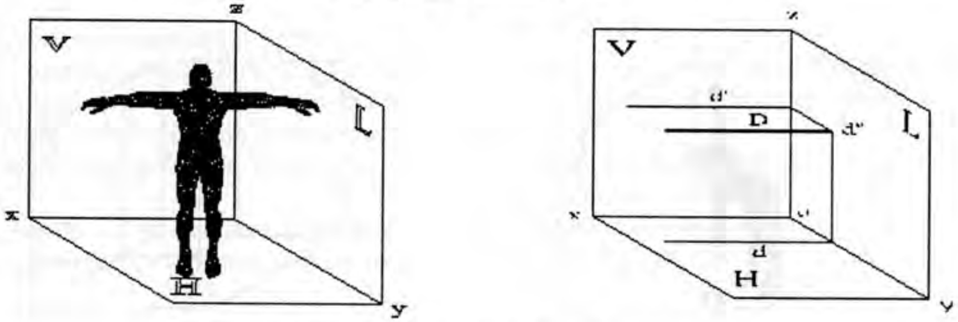


Fig. 8. Braţe paralele cu axa X

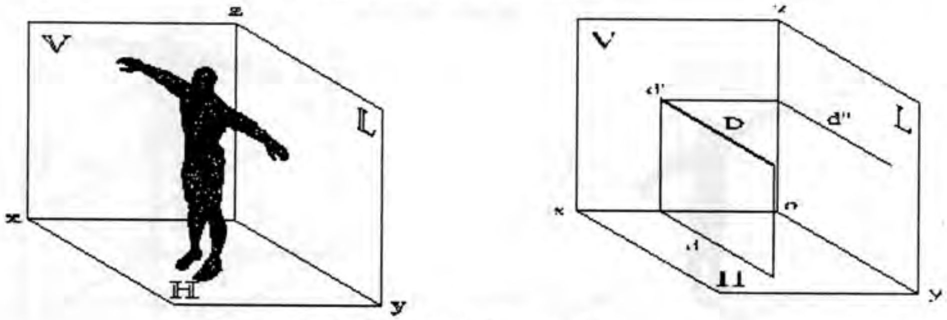


Fig. 9. Braţe paralele cu axa Y

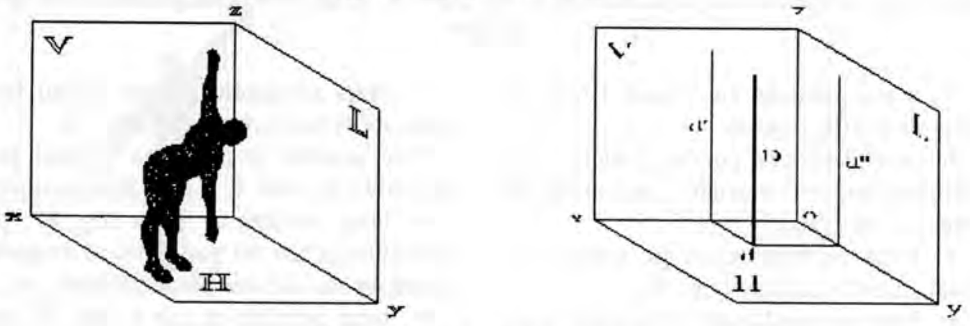


Fig. 10. Braţe paralele cu axa Z

de profil sau al celor orizontale ;

- braţe paralele cu axa z (fig. 10) ; pot fi considerate un caz particular al dreptelor paralele cu V sau L.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Utilizarea geometriei descriptive în antropologia motrică permite înţelegerea unor termeni de specialitate utilizaţi în descrierea poziţiilor faţă de un reper tridimensional. Cunoaşterea reperelor utilizate în geometria descriptivă permite raportarea tuturor mişcărilor sau a poziţiilor la un sistem de referinţă unic, format din trei plane de proiecţie V, H şi L.

Metoda de descriere a poziţiilor particulare cu ajutorul proiecţiilor are unele aplicaţii practice (antropometrice) care derivă din proprietăţile proiecţiilor ortogonale :

- reconstituirea poziţiei corpului din spaţiu, pornind de la proiecţiile din planele de referinţă ;
- găsirea unei proiecţii din cele trei posibile (pe planele H, V şi L), când se cunosc celelalte două ;
- măsurarea grafică a distanţei dintre două puncte de pe un corp ;
- măsurarea grafică a lungimii unui segment anatomic.

În cazul măsurării grafice a distanţei dintre două puncte sau a lungimii unui segment, se aplică proprietăţile proiecţiilor ortogonale. Dacă un corp are anumite segmente paralele cu un plan de proiecţie, segmentele se proiectează pe acel plan în mărime reală.

În cazul în care corpul sau segmentele nu sunt paralele cu nici un plan, se pot aplica diverse metode grafice de modificare a poziţiei corpului sau a segmentelor, până la atingerea poziţiei de paralelism cu un plan de proiecţie.

Pentru aducerea unor elemente grafice în poziţie de paralelism cu un anume plan se poate apela la metoda schimbării poziţiei planelor de proiecţie, la metoda rotirii corpului sau a segmentelor sale şi la metoda rabaterii planelor care conţin corpul sau segmentele de măsurat.

Orice corp din spaţiu poate fi descris pe o documentaţie desenată prin folosirea proiecţiilor corpului pe planele de proiecţie. Utilizând proiecţiile, se poate parcurge o cale inversă şi se poate reconstrui poziţia corpului în spaţiu.

Comunicarea sau descrierea unor poziţii particulare ale suprafeţelor anatomice este mult mai concisă şi mai precisă prin folosirea terminologiei utilizate în geometria descriptivă. Mişcările aparatului locomotor se desfăşoară în anumite plane care pot fi descrise prin indicarea paralelismului sau a perpendicularităţii acestor plane.

Descrierea geometrică a poziţiilor suprafeţelor anatomice este utilizată de asemenea şi în conceperea imaginilor din simulatoarele chirurgicale şi în biomecanică.

BIBLIOGRAFIE

1. Ifrim M. *Antropologie motrică*. Bucureşti : Ed. Ştiinţifică şi Enciclopedică, 1986.
2. Ifrim M. *Actualităţi în antropologie cu aplicabilitate în sport*. Bucureşti : Ed. IEFS, 1981.
3. Baroga N. *Calităţi motrice combinate*. Bucureşti : Ed. Sport Turism, 1985.
4. Milcu Şt. *Introducere în antropologie*. Bucureşti : Ed. Academiei, 1978.
5. Matei A et al. *Geometrie descriptivă*. Bucureşti : Ed. Tehnică, 1980.
6. Matei A et al. *Geometrie descriptivă-Culegere de probleme*. Vol. 3. Iaşi : Ed. Institituttului Politehnic, Iaşi, 1978.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

BIOINGINERIE ARTICOLE ORIGINALE

APLICAŢIE e-HEALTH PENTRU MONITORIZAREA LA DOMICILIU A RECUPERĂRII NEURO-MUSCULARE

R. Ciorap[1], D. Arotăriţei[2], Fl. Topoliceanu[3], R. Lupu[2], C. Corciovă[1], Monica Ungureanu[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1 Disciplina Instrumentaţie Biomedicală
2 Disciplina Calculatoare Electronice
3 Disciplina Explorari Funcţionale
Facultatea de Medicină
4 Disciplina Medicină de familie

e-HEALTH APPLICATION FOR HOME MONITORING OF NEURO-MUSCULAR REHABILITATION (Abstract) : In many medical fields the recovery of muscular activity or its improvement up to the level of the optimal parameters is required. Apart from the classical solution for rehabilitation (physical exercises) the use of electrical stimulation has become quite frequent of late. The paper presents an interface that detects the electromyographic (EMG) activity, assesses it, and generates appropriate electrical stimuli, by means of a specific type of fuzzy control system, in order to control the dynamics of the EMG. The proposed interface will detect the motion and muscular activity, it will evaluate and generate the electrical stimulus using a fuzzy system tuned by dynamic of motion. The application will transmit e-Health information to the medicin via Internet, synthetic, at request using TCP/IP stack and SMS sevices for wireless communication. **Key words** :

Telemedicina (mai nou "e-health") permite profesioniştilor în asistenţa medicală de a folosii echipamente medicale „conectate" pentru evaluarea, diagnosticarea şi tratamentul pacienţilor din alte locaţii decât cea în care se află medicul curant. Aceste dispozitive au fost dezvoltate datorită expansiunii tehnologiei telecomunicaţiilor, a sistemelor de video-conferinţe şi a reţelei Internet.

La ora actuală, aplicaţiile tehnologiei informaţionale în medicină sunt din ce în ce mai importante, e-Health fiind una dintre ele. e-Health reprezintă o tehnologie a viitorului ce va asigura pacientilor asistenţa medicală de specialitate adecvată fiecăruia. Aplicaţiile e-Health se adresează, în special, asistenţei medicale la domiciliu, în particular pentru persoanele în vârstă ce stau mai mult acasă, dar au nevoie să fie observaţi în mod continuu, precum şi telereabilitării şi monitorizării pacientului de la distanţă.

Recuperarea mobilităţii membrelor conferă pacienţilor un grad mai ridicat de independenţă în viaţa zilnică, făcându-i mai productivi, mai bine integraţi social, iar sistemul de sănătate beneficiază prin reducerea costurilor îngrijirii acestor pacienţi. La nivel mondial, o cercetare asiduă are în vedere utilizările stimulării electrice pentru pacienţii complet paralizaţi, recuperarea funcţională a mersului fiind un ţel la care năzuiesc multe colective de cercetare. Stimularea electrică şi-a dovedit deja potenţialul în recuperarea terapeutică şi funcţională a unor grupe de pacienţi cu paralizii parţiale, dispozitive comerciale aducând importante beneficii, atât pacienţilor, cât şi sistemului de sănătate publică (1,2,3,4,5,6).

Având la baza aceste considerente e-Health va veni în sprijinul persoanelor cu disabilităţi, în cazul nostru cu handicapuri neuro-motorii, pentru a putea beneficia de consultaţii medicale fără a părăsi domiciliul şi, chiar mai mult, de a adapta parametrii protezei sau a dispozitivului ajutător (assistive devices) sub coordonarea şi monitorizarea directă a medicului currant.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lucrarea de faţă propune un concept novator în metodologia evaluărilor EMG şi în tehnologia recuperării medicale. Avem în vedere dezvoltarea unui sistem de simulare a activităţii musculare bazat pe tehnologiile e-Health, ce ar putea fi înglobat într-un sistem complex de telemedicină, cu evidente avantaje în recuperarea medicală şi a sporirii calităţii actului medical.

Metoda clasică de generare a stimulului este independentă de activitatea neuro-musculară a pacientului. În acest studiu am folosit feedback-ului neuro-motor pentru stimularea pacientilor. Astfel, sistemul ar putea fi privit ca o proteză specifica. Lucrarea prezintă o interfaţă care detectează mişcarea şi activitatea musculară, o evaluează şi generează stimuli electrici, prin intermediul unui sistem de control fuzzy specific, în concordanţă cu dinamica mişcării. Excitaţia neuro-musculară constă în generarea de trenuri de impulsuri. Numărul de impulsuri pe fiecare tren, amplitudinea, frecvenţa şi durata fiecărui impuls sunt controlate în funcţie de semnalul de intrare (7). Pentru a reduce efortul de calcul şi a elimina alte inconveniente, luând în considerare faptul ca fiecare pacient şi boală au specificul lor, permiţând utilizarea unei strategii de control specifice pentru fiecare dintre ele, am adaptat parametrii controlerului bazându-ne numai pe evaluarea amplitudinii EMG la momentul curent şi a răspunsului la stimulare la momentul anterior. Sistem de control fuzzy are în această situaţie două variabile de intrare amplitudinea EMG voluntară (A_r) şi variaţia amplitudinii faţă de momentul anterior (DA_r). Pentru aceste variabile au fost alese tot trei grade lingvistice (mică, medie, mare). Oboseala musculară este modelată cu un al doilea sistem fuzzy. În momentul în care apare oboseala musculară amplitudinea contracţiilor începe să scadă. Din momentul în care amplitudinea scade sub o valoare impusă (de obicei amplitudinea contracţiei musculare voluntare la începerea antrenamentului) se porneşte contorizarea timpului în care amplitudinea scade sub valoarea inferioara prestabilită. Timpul scurs până la atingerea pragului minim şi implicit la oprirea stimulării este dependent de gradul de oboseală a muşchiului. Pentru un muşchi neantrenat acest timp va fi mic dar acesta creşte pe măsură ce recuperarea musculară avansează (8). Din aceste motive am ales ca variabile de intrare timpul din momentul în

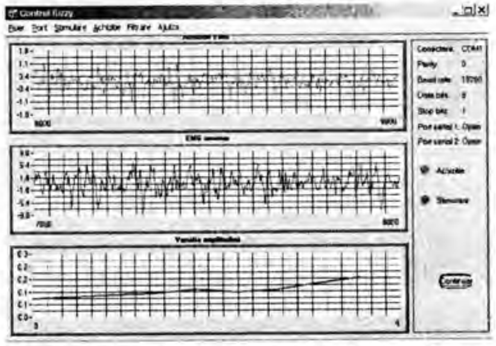
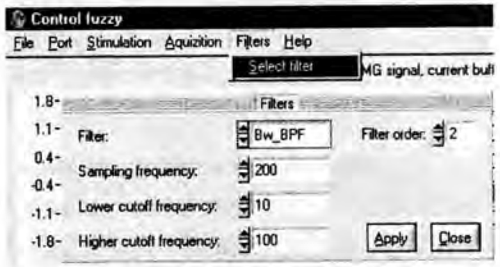


Fig. 1. Fereastra principala a interfeţei utilizator



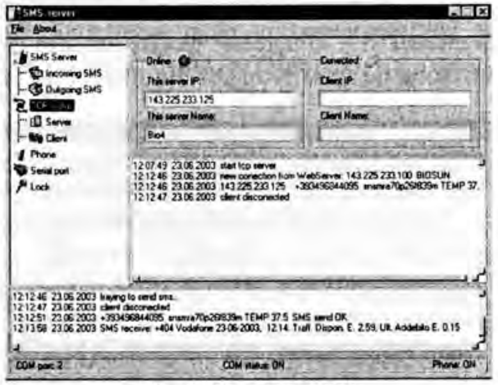
Filter: Bw_BPF
Filter order: 2
Sampling frequency: 200
Lower cutoff frequency: 10
Higher cutoff frequency: 100

Fig. 2. Aplicaţia de control fuzzy

care amplitudinea contracţiei musculare scade sub valoarea iniţială şi atinge pragul stabilit pentru întreruperea stimulării la pasul curent şi variaţia acestuia faţă de pasul anterior.

Posibilităţile conexiunilor Internet, ale aplicaţiilor web în conjuncţie cu bazele de date on-line pun la dispoziţie funcţionalitatea de bază pentru aplicaţiile e-Health. Pacientul înregistrează datele şi le trimite via Internet folosind o pagina web. Această interfaţă reprezintă prima aplicaţie pentru primirea şi stocarea datelor primite de la pacient. Interfaţa utilizator reprezintă hardware-ul şi/sau software-ul cu care pacientul interacţionează când accesează sistemul. Interfaţă web concepută este prietenoasă şi are nevoie de o rată de transfer bună.

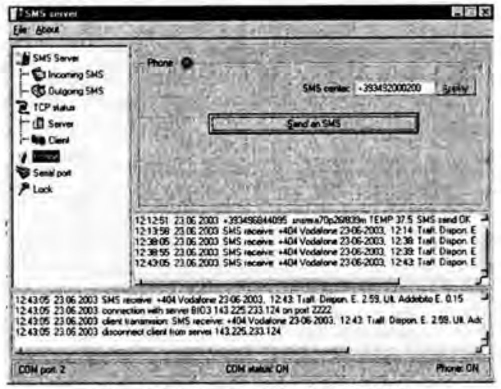
Software-ul constă în rutine specializate petnru manipularea datelor, stocarea acestora şi rutine pentru a transmite mesajele de informare a medicului curant despre parametrii neuro-musculari precum şi mesaje de alarmă, dacă apar anomalii în funcţionare. Serverul web permite stocarea datelor (fie temporar, fie permanent) şi facilitează transferul datelor dorite din baza de date către platforma de comunicaţii disponibilă pentru a fi distribuită doctorului. Mesajele sunt transmise doctorului prin intermediul reţelei GSM folosind serviciul SMS de către altă aplicaţie dezvoltată numită SMSserver.



```
12:07:49 23.06.2003 start tcp server
12:12:46 23.06.2003 new conection from WebServer: 143.225.233.100 BIOSUN
12:12:46 23.06.2003 143.225.233.125  +393496844095 snama70p26f839m TEMP 37.
12:12:47 23.06.2003 client disconected
```

```
12:12:46 23.06.2003 trying to send sms...
12:12:47 23.06.2003 client disconected
12:12:51 23.06.2003 +393496844095 snama70p26f839m TEMP 37.5 SMS send OK
12:13:58 23.06.2003 SMS receive: +404 Vodafone 23-06-2003, 12:14: Traff. Dispon. E. 2.59, Ult. Addebito E. 0.15
```

Fig. 3. Fereastra TCP



```
12:12:51 23.06.2003 +393496844095 snama70p26f839m TEMP 37.5 SMS send OK
12:13:58 23.06.2003 SMS receive: +404 Vodafone 23-06-2003, 12:14: Traff. Dispon. E
12:38:05 23.06.2003 SMS receive: +404 Vodafone 23-06-2003, 12:38: Traff. Dispon. E
12:38:55 23.06.2003 SMS receive: +404 Vodafone 23-06-2003, 12:39: Traff. Dispon. E
12:43:05 23.06.2003 SMS receive: +404 Vodafone 23-06-2003, 12:43: Traff. Dispon. E
```

```
12:43:05 23.06.2003 SMS receive: +404 Vodafone 23-06-2003, 12:43: Traff. Dispon. E. 2.59, Ult. Addebito E. 0.15
12:43:05 23.06.2003 connection with server BIO3 143.225.233.124 on port 2222
12:43:05 23.06.2003 client transmision: SMS receive: +404 Vodafone 23-06-2003, 12:43: Traff. Dispon. E. 2.59, Ult. Adc
12:43:05 23.06.2003 disconnect client from server 143.225.233.124
```

Fig. 4. Fereastra trimitere SMS

SMSserver este o aplicaţie flexibilă şi permite transmiterea mesajelor SMS cu ajutorul calculatorului, recepţionează datele şi informează medicul despre starea de sănătate a pacientului. Aplicaţia foloseşte un telefon GSM standard pentru transmisia mesajelor.

REZULTATE

Aplicaţia de control este dezvoltată în jurul sistemului de dezvoltare bazat pe microcontrolerul ADuC812 cu ajutorul căruia se implementează atât convertorul A/D pentru achiziţia EMG cât şi convertorul D/A pentru generarea stimulilor. Interfaţa cu utilizatorul a fost scrisă în CVI software-ul afişând EMG-ul achiziţionat la momentul curent şi cel de la momentul anterior şi calculează diferenţa dintre valoarea amplitudinilor medii în cele două situaţii. Fişierul achiziţionat cu EMG-ul la momentul curent este salvat în format ASCII şi este accesabil din mediul MATLAB. Tot cu această se generează stimulul necesar. Se stabileşte de către operator durata pulsului, numărul de pulsuri pe tren şi intervalul dintre trenurile de pulsuri şi aplicaţia citeşte dintr-un fişier generat de MATLAB valoarea amplitudinii.

Funcţia principală a unui astfel sistem este aceea de a trimite SMS de pe calculator şi de a transfera date de pe telefon pe calculator. Aplicaţia oferă şi securitate privind setările (pornirea şi oprirea serverului TCP, transmiterea de SMS-uri, validarea sau invalidarea clientului, ştergerea logurilor). Astfel la pornirea server-ului trebuie introdus un nume de utilizator şi o parolă pentru a putea avea acces la meniul de modificare al setărilor. Programul se va iniţializa căutând conexiunea cu telefonul mobil. Dacă nu este găsit, un mesaj va apare în secţiunea principală şi secţiunea de comunicare cu telefonul. Deasemenea va porni automat serverul TCP şi va valida transmisia client dacă în prealabil au fost facute astfel de setări. Toate mesajele sunt scrise în fisiere log corespunzătoare. Mesajele SMS recepţionate de telefon sunt afişate în fereastra "Incoming SMS". şi este generat un fişier log. Acelaşi lucru şi pentru mesajele SMS trimise. Dacă telefonul confirmă că acel SMS a fost trimis se va afişa un mesaj corespunzător sau un mesaj de eroare. În fereastra TCP este sunt afişate toate evenimentele generate pe cele două conexiuni: cea a serverului şi cea a clientului dacă este validată de către utlizator. Starea serverului (dacă este pornit sau nu) şi portul pe care acceptă mesaje pot fi observate in fereastra Server şi similar pentru clientul TCP. Din fereastra serverului este posibil de a opri sau porni serverul fără a fi nevoiţi inchidem programul. In aceeaşi fereastră sunt afişate doar evenimentele generate de serverul TCP. Orice SMS primit de telefonul mobil este preluat de către program şi şters din telefon. SMS-ul este adăugat în log-urile aferente (log-ul principal şi log-ul SMSreceive), dar există şi posibilitatea ca textul să fie transmis mai departe prin intermediul reţelei de calculatoare către un alt calculator unde un operator este interesat să primească acele mesaje. Pe calculatorul respectiv trebuie sa ruleze un simplu server TCP.

La pornirea programului are loc iniţializarea telefonului pentru comunicarea serială cu calculatorul. Dacă telefonul este conectat corect şi s-a reuşit iniţializarea programul raportează iniţializarea cu succes a telefonului. În caz contrar va raporta ca telefonul nu răspunde. Pentru a putea fi transmise mesajele, numărul centrului de mesaje trebuie scris corect (să corespundă cu cel al reţelei GSM din care face parte terminalul) în secţiunea SMS center number. Toate evenimentele care apar sunt scrise în şase fişiere de tip text denumite log-uri. Acestea sunt: errors.log, main.log, SMSreceive.log, SMSsent.log, TCPclient.log, TCPserver. Există un log principal care le conţine pe toate celelalte în ordinea apariţiilor evenimentelor. Log-urile pot fi vizualizate din meniul „File".

DISCUŢII

Studiul prezentat este în plină desfăşurare, el făcând obiectului proiectului finanţat de CNCSIS intitulat „Aplicaţiile e-Health în recuperearea neuro-musculară folosind controlul inteligent al stimulării electrice" Activitatea va continua cu dezvoltarea unui server client PHP care avea implementată o bază de date MySQL.

CONCLUZII

Rezultatele de până în prezent sunt satisfăcătoare şi ne încurajează de a continua cercetarile şi a dezvolta sistemul pentru a putea realiza o implenentare a sa cât mai rapidă.

BIBLIOGRAFIE

1. Binder-Macleod SA, McDermond LR. Changes in the force-frequency relationship of the human quadriceps femoris muscle following electrically and voluntary induced fatigue. *Phys Therap* 1992; 72: 95-104.

2. Karu ZZ, Durfee WK, Barzali AM. Reducing muscle fatigue in FES applications by stimulating with N-let pulse trains. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995 ; 42 : 809-817.
3. Khang G, Zajac FE. Paraplegic standing controlled by functional neuromuscular stimulation : Part II-Computer simulation studies. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989 ; 36 : 885-894.
4. Crago PE. Muscle Input-Output Model : The Static dependence of Force on Length, Recruitment, and Firing Period. *IEEE Trans Biomed Eng* 1992 ; 39 : 871-874.
5. Durfee WK, Palmer KI. Estimation of Force-Activation, Force-Lenght, and Force-Velocity Properties in Isolated, Electrically Stimulated Muscle. *IEEE Trans Biomed Eng* 1994 ; 41 : 205-216.
6. Wanatabe T, Futami R, Hoshimiya N, Handa Y. An Approach to a Muscle Model with a Stimulus Frequency-Force Relationship for FES Applications. *IEEE Trans Rehab Eng* 1999 ; 7 : 12-18.
7. Davoodi R, Andrews B. Computer Simulation of FES Standing Up in Paraplegia : A Self-Adaptive Fuzzy Controller with Reinforcement Learning. *IEEE Trans Rehab Eng* 1998 ; 6 : 151-161.
8. Ferrarin M, Pedotti A. The Relationship Between Electrical Stimulus and Join Torque : A Dynamic Model. *IEEE Trans Rehab Eng* 2000 ; 8 : 342-352.

NOUTĂŢI

EVALUAREA VIABILITĂŢII MIOCARDICE

Disfuncţiile ventriculului stâng (consecinţă, în două treimi din cazuri, a ischemiei miocardice) urmate de insuficienţă cardiacă congestivă sunt în continuă creştere. Pacienţii cu această patologie prezintă un risc crescut de moarte cardiacă. Pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă, dar care prezintă ţesut miocardic viabil, sunt şi cei care beneficiază de terapie, reprezentată de revascularizaţie. Este deci extrem de important de deteminat ţesutul miocardic viabil la aceşti pacienţi, iar scintigrafia miocardică reprezintă modalitatea imagistică cea mai adecvată. Sunt deja consacrate protocoalele de achiziţie SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) la efort şi în repaus utilizând ca radiofarmaceutice Taliul 201, Techneţiul 99m, sau Techneţiul 99m tetrofosmin. Imaginile metabolice obţinute cu ajutorul tomografiei prin emisie de pozitroni (TEP) aduc informaţii suplimentare. Comparativ cu ecocardiografia de stres, imaginile scintigrafice sunt mai sensibile în prezicerea ameliorării funcţiei ventriculare post-revascularizaţie. Diagnosticarea precoce a ţesutului miocardic viabil are, deci, un rol definitoriu în terapia şi managementul acestui grup de pacienţi coronarieni ischemici (Travin MI, Bergmann SR. Assessment of Myocardial Viability. *Semin Nucl Med* 2005 ; 35 : 2-16).

Irena Răileanu

DETECTAREA BACTERIEMIEI DIN TIMPUL TRATAMENTULUI ENDODONTIC NECHIRURGICAL

Unele manopere stomatologice iniţiază bacteriemii, care în cazul pacienţilor cu stare generală alterată, pot induce infecţii la distanţă, dintre care cele mai grave sînt endocarditele infecţioase. Autorii au analizat sângele recoltat de la 30 de pacienţi, cărora li s-a efectuat tratament endodontic nechirurgical, pentru a identifica prezenţa unor eventuale bacterii şi a stabili dacă acestea sunt aceleaşi cu cele din canalul radicular tratat. Bacteriemia a fost prezentă la 9 (30%) pacienţi, iar în 23,3% din cazuri, bacteria identificată în sânge a fost aceiaşi cu cea izolată în sistemul canalar radicular. Autorii concluzionează că tratamentul endodontic nechirurgical, poate induce o bacteriemie decelabilă, ceea ce ar trebui să impună precauţii suplimentare atunci când pacienţii prezintă o stare generală afectată (Savarrio L, Mackenzie D, Riggio M, Saunders WP, Bagg J. Detection of bacteraemias during non-surgical root canal treatment. *J Dent 2005* ; 33 (4) : 293-303).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 2

STUDIU FARMACOLOGIC PRELIMINAR AL UNUI COMPLEX MEDICAMENTOS „MAGNETIC”

O. Bredeţean[1], Ştefănica Cămăruţ[2], Al.D. Ciochină[3], Maria Cămăruţ[1], Gh. Iacob[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1 Disciplina de Farmacologie şi Toxicologie
2 student anul VI
3 Disciplina de Fiziologie normală şi patologică
4 Disciplina de Electrotehnică

PRELIMINARY PHARMACOLOGICAL STUDY ON A „MAGNETIC" DRUG COMPLEX (Abstract) : Standard therapy requires high amounts of drugs, with subsequent risks of harmful effects on normal tissues. A treatment method that possible can avoid these risks is based on magnetic carriers (the method is designated also as magnetic carrier technique). The method consists in the selective attachment on a micro particle (permanent or reversible bonds), with strong magnetic moment, of an entity with no intrinsic magnetic properties (cells, microorganisms, antibody, antigens or chemicals), followed by external magnetic field targeting of the complexes ("active targeting"). The aims of this study were (1) to evaluate the acute toxicity of two original ferrofluids (ammonium oleate and sodium oleate-based ferrofluids) and (2) to assess the diclofenac (non-steroidal antiinflammatory drug, NSAIDS) - sodium oleate-based ferrofluid efficiency in an acute inflammation model. We founded ammonium oleate-based ferrofluid to have a strong dose-dependent toxicity, possible trough *in vivo* ammonium ions release ; sodium oleate based-ferrofluid seems to have a less toxicity. *Diclofenac*, *diclofenac*-ferrofluid complex and ferrofluid alone, each blocks the 6 hours inflammatory peak and the first two block also the 72 hours inflammatory peak. We conclude that the *diclofenac*-ferrofluid complex is probably concentrated in the area of external magnetic field application, leading to a stronger effect of the antiinflammatory drug. Taking in consider our results we cannot exclude a possible summation of the individual effects of diclofenac, ferrofluid, and external magnetic field on the inflammatory phenomenon. **Key words** : MAGNETIC CARRIERS, FERROFLUID, AMMONIUM OLEATE-BASED MAGNETIC FLUID, SODIUM OLEATE-BASED MAGNETIC FLUID, ACUTE TOXICITY, INFLAMMATION, BIOCOMPATIBLE MATERIAL

Chimioterapia convenţională, prin administrarea pe diverse căi şi distribuirea sistemică a substanţei biologic active, presupune introducerea în organism a unor cantităţi relativ mari de medicamente şi expunerea potenţială a ţesuturilor sănătoase la efecte nedorite. Acest risc devine mai evident când indicele terapeutic al drogului este redus.

În ultimii ani s-au făcut eforturi constante pentru realizarea de metode de concentrare loco-regională a agenţilor terapeutici, în acest sens efectuându-se cercetări privind „vectorizarea pasivă" (prin mecanisme imune tip antigen-anticorp sau prin includerea în lipozomi a drogurilor), dar rezultatele până la această dată sunt relativ modeste.

Studii mai recente încearcă ameliorarea eficienţei terapiei medicamentoase prin utilizarea unor noi modalităţi de vectorizare, în principal metode care utilizează *purtători magnetici* (cunoscută la noi ca metoda sau tehnica "purtătorului magnetic") (1,2,3,4). În esenţă această tehnică constă în ataşarea selectivă (permanentă sau reversibilă), pe o microparticulă cu moment magnetic mare, a unei entităţi care nu prezintă proprietăţi magnetice intrinseci (celule, microorganisme, anticorpi, antigene sau diverse substanţe biologic active) şi dirijarea cu ajutorul unui câmp magnetic extern („vectorizare activă") a complexelor obţinute (3,5,6).

Eficienţa acestei tehnici depinde în mare măsură de natura legăturii dintre entitatea magnetică (EM) şi entitatea nemagnetică (EN); legăturile pot fi de natură electrostatică, de afinitate etc. (3,5).

Purtătorii magnetici mai frecvent utilizaţi sunt reprezentaţi de particule foarte fine de material puternic magnetic, obţinute prin procedee fizice şi/sau chimice.

Se descriu două categorii de purtători magnetici utilizaţi în studiile preclinice şi clinice: *particule disperse* şi *fluide magnetice* (3).

Purtătorii magnetici sub formă de *particule disperse* sunt reprezentaţi de:

- microsfere magnetice;
- particule fier-carbon;
- magnetolipozomi;
- nanoparticule magnetice etc.

Ferofluidele (FF) sunt suspensii coloidale stabile de particule feromagnetice, ferimagnetice sau superparamagnetice (3,5). Prin acoperire cu unul sau mai multe straturi de molecule polare (stabilizant), particulele capătă sarcini electrice ce crează forţe electrostatice repulsive împiedicând aglomerarea lor (5). Particulele sunt acoperite cu substanţe biocompatibile (amidon, glucoză şi altele), ce au grupări terminale funcţionale ce permit legarea EN (3).

Fluidul magnetic are două avantaje faţă de purtătorii magnetici disperşi:

- capacitate mai mare de încorporare a substanţei biologic active (medicament);
- stabilitate mai bună la administrarea selectivă intraarterială.

Înglobarea mai eficientă a agentului terapeutic se explică prin pătrunderea şi fixarea moleculelor acestuia printre şi/sau pe moleculele ferofluidului (7).

În încercarea de a realiza concentrarea loco-regională mai eficientă a agentului terapeutic şi a diminua riscul apariţiei efectelor sistemice nedorite, majoritatea studiilor preclinice şi clinice privind posibilitatea validării terapiei prin tehnica purtătorului magnetic sunt concentrate pe chimioterapia anticanceroasă (este recunoscută toxicitatea extremă a medicamentelor utilizate în acest domeniu precum şi particularităţile morfologice ale tumorilor) (2,3,7,8).

Purtătorii magnetici cuplaţi cu diverse substanţe pot fi vectorizaţi cu ajutorul unui câmp magnetic extern neomogen, mai mult sau mai puţin intens, în funcţie de dimensiunea miezului magnetic, susceptibilitatea magnetică şi viteza de deplasare în torentul sanguin a EM (2,6,7,8). Chimioterapicele pot fi ataşate pe suprafaţă sau pot fi înglobate în purtătorul magnetic (Fig. 1).

În vectorizarea magnetică a medicamentelor se disting trei etape (3):

- realizarea complexului magnetic reversibil, alcătuit din microparticule cu moment magnetic mare (de exemplu purtătorul magnetic şi agentul chimioterapic cu obţinerea "medicamentului magnetic");
- administrarea intravenoasă a complexului simultan sau nu cu aplicarea unui câmp magnetic neomogen extern concentrat spre regiunea ce urmeză a fi tratată;
- eliberarea loco-regională a drogului/substanţei biologic active (SBA).

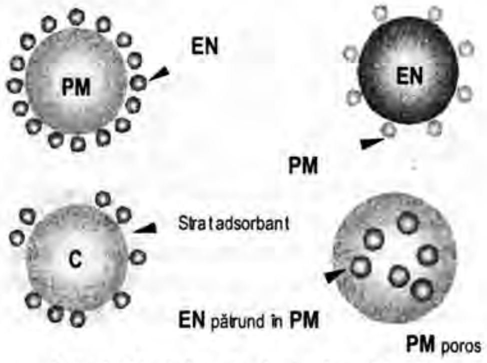


Fig. 1. Modalităţile de cuplare PM-EN

Chimioterapia prin vectorizare magnetică cu ajutorul ferofluidelor a fost abordată în cercetări preclinice (1,7,9,10) şi câteva studii clinice (8). S-a constatat că terapia prin vectorizare magnetică a medicamentelor permite concentrarea zonală a peste 70% din doza administrată, cu efecte şi toxicitate sistemică reduse (6,7). Unii autori raportează concentraţii ale medicamentului de opt ori mai mari în regiunea de interes, după administrarea numai a 1/3 din doza utilizată în terapia clasică (8,10).

Se consideră că cea mai mare parte a acestei concentrări este rezultatul vectorizării magnetice, constatându-se în acelaşi timp eliberarea minimă de drog în etapa de distribuţie intravasculară a complexului EM-EN precum şi o eliberare prelungită în zona de aplicare a câmpului magnetic extern.

Ţinând cont de avantajele potenţiale pe care le prezintă ferofluidele, un colectiv interdisciplinar de la Facultatea de Bioinginerie Medicală a Universităţii de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi în colaborare cu INCDFT-IFT Iaşi a realizat două variante de ferofluide.

Obiectivele studiului nostru au fost:

- determinarea toxicităţii acute (*in vivo*), a celor două ferofluide;
- evaluarea eficienţei unor complexe FF-medicament pe un model de inflamaţie acută.

1. EVALUAREA TOXICITĂŢII ACUTE IN VIVO A FEROFLUIDELOR

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a evaluat toxicitatea acută după o singură administrare a ferofluidelor preparate, luând ca obiectiv numărul de animale moarte într-un interval de timp fix (1-14 zile). Pentru determinarea toxicităţii acute s-a ales metoda *palierelor de toxicitate*. Ştiind că toxicitatea acută este supusă unor variaţii cronobiologice circadiene care în funcţie de ora administrării pot atinge raportul 1/8, administrarea dozelor din substanţa de cercetat a fost realizată la aceeaşi oră, respectiv 8:00 a.m. S-a utilizat o singură cale de administrare - calea intraperitoneală (9,11,12,13).

Conform reţetei de preparare, ferofluidele conţineau 40 g/litru fier total. Biocompatibilitatea ferofluidelor a fost obţinută prin acoperirea Fe_3O_4 cu oleat de amoniu şi respectiv oleat de sodiu.

Deoarece studiile de toxicitate s-au realizat în două etape, loturile de animale au avut caracteristici diferite, astfel pentru testarea toxicităţii *in vivo* a ferofluidului stabilizat cu oleat de amoniu s-au utilizat patru loturi de câte şase şoareci albi de laborator (Swiss), cu o greutate medie iniţială de 23+/-2 grame, la care s-au administrat doze descrescătoare de substanţă după cum urmează (9):

- Lot 1: 0,125 ml ferofluid, echivalentul a 5 mg fier total;
- Lot 2: 0,25 ml ferofluid, echivalentul a 10 mg fier total;
- Lot 3: 0,5 ml ferofluid, echivalentul a 20 mg fier total;
- Lot 4: 1 ml ferofluid, echivalentul a 40 mg fier total;

iar pentru testarea *in vivo* a toxicităţii ferofluidului stabilizat cu oleat de sodiu s-au utilizat patru loturi de câte şase şoareci albi de laborator cu o greutate medie iniţială de 30+/-2 grame la care s-au administrat doze descrescătoare de substanţă după cum urmează:

- Lot 1: 0.5 ml ferofluid diluţie 1/8, echivalentul a 5 mg fier total;
- Lot 2: 0.5 ml ferofluid diluţie 1/4, echivalentul a 10 mg fier total;

- Lot 3 : 0.5 ml ferofluid diluţie 1/2, echivalentul a 20 mg fier total ;
- Lot 4 : 0.5 ml ferofluid echivalentul a 40 mg fier total.

În studiul de toxicitate acută s-au luat în considerare următoarele aspecte (9,11,13) :

- decesul animalelor pe o perioadă de 1-14 zile după administrarea ferofluidelor ;
- comportamentul animalelor pe durata perioadei de supraveghere (după administrarea dozei de ferofluid) ;
- examenul anatomopatologic al probelor recoltate din ficat, rinichi, plămân, cord şi peritoneu de la animalele decedate precum şi de la animalele care au supravețuit şi care au fost sacrificate (randomizat), la sfârşitul perioadei de observaţie.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În urma studiului efectuat prin administrarea de ferofluid stabilizat cu oleat de amoniu s-a constatat că doza maximă la care au supravieţuit toate animalele din lot a fost de 0,25 ml ferofluid, echivalentul a 10 mg fier total (lotul 2 de şoareci). Doza de ferofluid la care au decedat toţi şoarecii din lot, (doza letală 100%, DL_{100}), a fost de 1 ml ferofluid (lot 4 de şoareci) ; DL_{50} a fost identificat la lotul 3 (0,5 ml ferofluid). Decesul animalelor a survenit cel mai devreme la 24 ore după administrarea FF şi cel mai târziu după patru zile (9).

În urma studiului care a utilizat ferofluid stabilizat cu oleat de sodiu nu s-a constatat nici un deces pe durata de supraveghere.

Din punct de vedere comportamental, la şoarecii care au primit doze mai mari de 0,5 ml ferofluid stabilizat cu oleat de amoniu, s-a observat o profundă şi rapidă alterare a stării generale cu hipotermie, diminuarea până la abolire a reflexelor somatice, comă profundă (în special la subiecţii din lotul 4). Şoarecii din lotul 3 au prezentat iniţial o simptomatologie mai atenuată dar tot cu manifestări de tip nervos central (hipotermie, hiporeactivitate, diminuarea accentuată a reflexelor somatice), care a evoluat ulterior spre comă şi deces (trei din şase şoareci aparţinând lotului 3) (9).

Prin administrarea intraperitoneală a ferofluidului stabilizat cu oleat de sodiu nu s-au observat modificări importante ale comportamentului animalelor aflate în studiu. S-a notat doar agitaţie motorie cu durata de aproximativ 20-30 secunde, instalată imediat după administrarea ferofluidului.

În cazul administrării ferofluidului stabilizat cu oleat de amoniu s-au observat următoarele (9) :

- *la animalele din lotul 4* (Fig. 2) : stază în principalele organe - ficat, rinichi, plămân ;
- *la animalele din lotul 3* (Fig. 3) : plămân fără modificări ; rinichi de stază cu rare aspecte de degenerscenţă vacuolară a epiteliului tubular ;

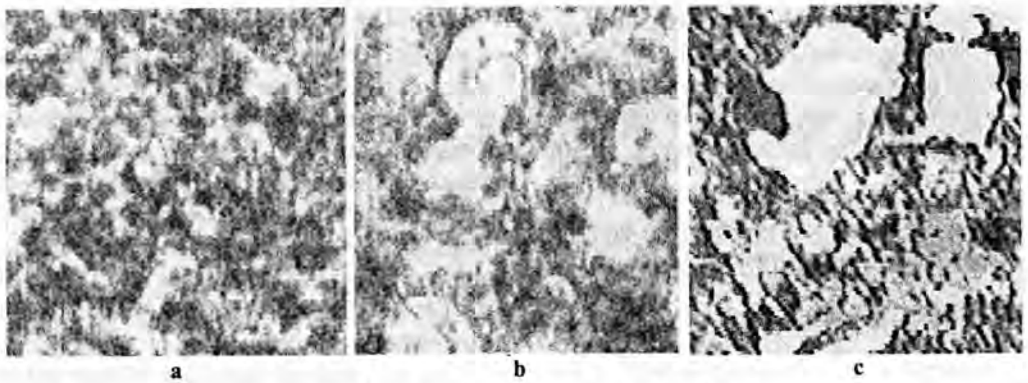


Fig. 2. a - Ficat, b - Rinichi, c - Plămân

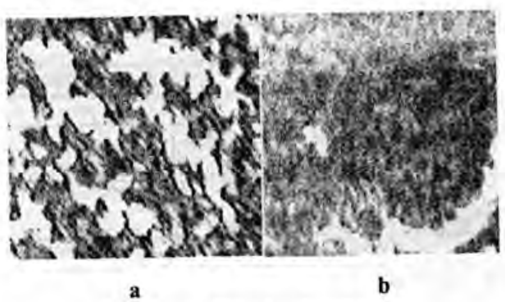


Fig. 3. a - Plămân, b - Rinichi

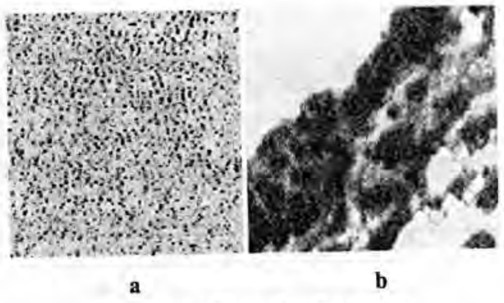


Fig. 4. a - Ficat, b - Peritoneu

- *la animalele din lotul 2* (Fig. 4) : ficat cu degenerescenţă vacuolară, infiltrat inflamator în spaţiile porto-biliare, la suprafaţă siderofage ; peritoneu cu depozite de hemosiderină
- *animalele din lotul 1* nu au fost sacrificate.

Observaţiile clinice şi anatomopatologice au sugerat că agresiunea toxică a ferofluidului stabilizat cu oleat de amoniu asupra animalelor de experienţă se datorează eliberării ionilor de amoniu din oleatul de amoniu ce acoperă particulele de magnetită (posibilă în urma contactului ferofluidului cu enzimele din mediul intern al organismului viu). Prezenţa ionilor de amoniu (NH_4^+) a fost pusă în evidenţă prin metoda calitativă utilizând reactivul Nessler (reactiv specific pentru identificarea NH_4^+). Reacţia a fost pozitivă la diluţii de ferofluid foarte mici (1 : 128), cu intensificare pe măsură ce se scade diluţia (9).

La subiecţii la care s-a administrat ferofluid stabilizat cu oleat de sodiu nu s-au observat leziuni moderate sau severe, la nivelul principalelor organe (cord, ficat, rinichi, plămân, peritoneu). Este probabil ca ferofluidul stabilizat cu oleat de sodiu să aibă o toxicitate mai redusă, neproducând decese în primele 48 ore după administrarea intraperitoneală sau leziuni organice semnificative, indiferent de concentraţia utilizată.

2. TESTAREA IN VIVO A EFICACITĂŢII COMPLEXULUI FF-SBA PE MODEL EXPERIMENTAL DE INFLAMAŢIE ACUTĂ

MATERIAL ŞI METODĂ

Ca urmare a rezultatelor obţinute din studiul de toxicitate acută, pentru determinarea eficienţei pe model experimental de inflamaţie (11,14), s-a decis utilizarea ferofluidului stabilizat cu oleat de sodiu şi complexat cu diclofenac sodic.

Studiul a fost efectuat pe patru loturi de câte şase şoareci albi Swiss, masculi, cu greutatea medie iniţială de 30+/-2 grame.

Modelul experimental de inflamaţie a constat în provocarea unui edem inflamator la nivelul labei posterioare prin injectarea de carrageenan (Sigma Chem Co., USA) (14). Ca substanţă antiinflamatoare de referinţă a fost utilizat diclofenacul sodic (Sigma Chem Co., USA). Anestezia generală a fost realizată cu pentobarbital (uz uman, Lilly Deutschland GMBH).

Animalele menţinute în condiţii standard de laborator, au fost repartizate în patru loturi de câte şase şoareci şi individualizaţi în cadrul fiecărui lot prin marcaje cu soluţie de acid picric.

S-a măsurat volumul iniţial al labei posterioare stângi la fiecare animal, cu ajutorul pletismometrului cu mercur, apoi a fost provocat edemul inflamator prin injectarea, sub aponevroza plantară a membrului posterior stâng, a unui volum de 30 microlitri

TABELUL I

Administrarea intravenoasă

Lot	Substanţa	Doza	Administrare
1	Diclofenac	0,03mg/30g g.c.* (100 microlitri)	i.v.
2	Ferofluid	Diluţie 1/4 în apă distilată (echivalentul a 10 mg fier total) – (100 microlitri)	i.v.
3	Diclofenac Ferofluid	0,01mg/30g g.c.* ferofluid (echivalentul a 10 mg fier total) (100 microlitri)	i.v.
4	Apa distilată	100 microlitri	i.v.

* g.c. = greutate corporală

soluţie 1% carrageenan (14).

După patru ore de la injectarea carrageenan-ului, a fost măsurat din nou volumul labei posterioare după care s-a realizat administrarea intravenoasă a antiinflamatorului (diclofenac), a complexului ferofluid - diclofenac, a ferofluidului singur şi a apei distilate conform dozelor şi volumelor menţionate în tabelul I.

Adminstrarea intravenoasă a fost realizată sub anestezie generală şi cu animalele poziţionate cu laba posterioară stângă (zona edemului inflamator), deasupra unui magnet permanent. Timpul de expunere în câmp magnetic a fost de 120 minute. S-au efectuat apoi măsurători ale volumului labei la 6, 18, 24, 48, 72 ore de la producerea edemului inflamator. Facem precizarea că lotul martor (lot 4) nu a fost expus în câmp magnetic.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Evoluţia edemului inflamator, în primele patru ore, produs prin injectarea de carrageenan a fost în concordanţă cu datele din literatura (14), constatându-se o creştere a volumului labei cu aproximativ 33-38% (Fig. 5). După administrarea antiinflamatorului (diclofenac sodic), a complexului diclofenac-ferofluid, ferofluidului singur şi a apei distilate, evoluţia edemului inflamator a fost diferită la cele patru loturi aflate în studiu.

La lotul de control (lot 4, martor alb), s-a constat evoluţia fenomenului inflamator, cu un „vârf" la 6 ore şi un al doilea, de mai mică amplitudine, la 72 ore; acest aspect al evoluţiei naturale a edemului inflamator provocat cu carrageenan este descris şi de alţi autori (14) (Fig. 5 A). După 96 de ore s-a constatat tendinţa de scădere spontană a edemului inflamator la lotul martor (datele nu sunt prezentate în Fig. 5).

Martorul pozitiv tratat i.v. cu *diclofenac* (lot 1, Fig. 5 B), a avut evoluţia aşteptată: după o creştere semnificativă a volumului edemului provocat (> 4 unităţi relative de volum), după administrarea antiinflamatorului s-a constatat o scădere relativ continuă a reacţiei inflamatorii cu revenire la normal după 72-96 ore.

Lotul 2 (Fig. 5 C), la care s-a administrat i.v. numai ferofluid, a avut o evoluţie mai puţin previzibilă. Dezvoltarea edemului inflamator, după administrarea FF şi expunerea în câmp magnetic extern, a fost mult diminuată în următoarele 44 ore, aproximativ în parametrii evidenţiaţi de martorul pozitiv (Fig. 5 B). Spre deosebire de subiecţii din lotul martor pozitiv, la şoarecii din lotul 2 (Fig.5 C), după 48 de ore s-a remarcat tendinţa de creştere a volumului edemului, tendinţă ce s-a menţinut pină la 72 ore (fără a ajunge totuşi la valorile înregistrate de lotul 4, Fig.5 A).

Această tendinţă de diminuare a volumului edemului ar putea avea două cauze: (1) efect antiinflamator al ferofluidului şi (2) efect antiinflamator al cîmpului magnetic permanent. Sunt necesare studii suplimentare pentru a aduce precizări la această problemă.

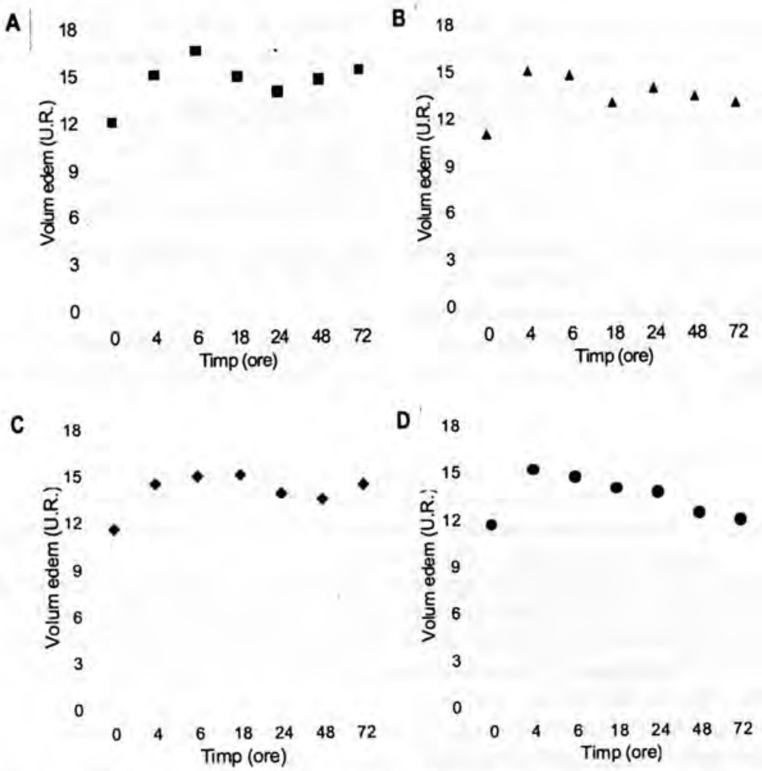


Fig. 5. A. Martor alb (lot 1); B. Diclofenac (lot 4, martor pozitiv); C. Ferofluid (FF) (lot 2); D. Complex diclofenac-ferofluid (lot 3) (* U.R. = unităţi relative de volum)

Rezultatele obţinute la lotul 3 (Fig. 5 D) sunt interesante. Scăderea edemului a fost continuă şi constantă, cu revenire la normal în 72 ore, în condiţiile în care s-a utilizat numai 1/3 din doza de *diclofenac* administrată la lotul 1 (Fig. 5 B). Este probabil că s-a reuşit concentrarea în zona de inflamaţie a FF complexat cu *diclofenac* cu ajutorul câmpului magnetic extern. În acelaşi timp, nu putem face abstracţie de efectele remarcate la lotul 2 (Fig. 5 C), după administrarea i.v. numai de FF şi expunerea în câmp magnetic.

Este posibil ca modelul experimental utilizat de noi (caracterizat prin simplitate şi costuri reduse), să nu fie cel mai indicat pentru studiul ferofluidelor şi a complexelor medicamentoase ale acestuia.

Este necesar un model experimental în care administrarea complexului ferofluid-substanţă biologic activă să se facă intraarterial, de preferinţă selectiv în vasul care irigă zona de interes terapeutic şi implicit zona unde este concentrat câmpul magnetic extern; se evită în acest fel diluarea ferofluidului în sângele sistemic şi pierderea calităţilor principale ale acestuia - capacitate de înglobare a drogului şi mobilizarea în câmp magnetic (cercetări anterioare *in vitro* au arătat că diluţia FF peste o anumită valoare duce la pierderea proprietăţilor lui).

CONCLUZII

În urma acestui studiu s-au determinat următoarele:

- Ferofluidul stabilizat cu oleat de amoniu are efect toxic, dependent de doză, probabil datorită eliberării ionilor de amoniu
- Ferofluidul stabilizat cu oleat de so-

diu pare să aibă un efect toxic mai redus

- Diclofenac, diclofenac complexat cu ferofluid şi ferofluidul blochează apariţia vârfului inflamator de la 6 ore, iar primele două şi vârful de la 72 ore
- Complexul diclofenac-ferofluid este concentrat probabil în zona de aplicare a câmpului magnetic extern, determinând o acţiune loco-regională a antiinflamatorului
- În condiţiile noastre experimentale, nu putem exclude o posibilă sumare a efectelor individuale ale diclofenacului, ferofluidului şi câmpului magnetic extern asupra fenomenului inflamator.

MULŢUMIRI

Mulţumim d-lui dr. S. Teleman, de la Disciplina de Morfopatologie a Universităţii de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi, pentru realizarea examinărilor anatomopatologice.

Studiile au fost finanţate prin contractul de Grant Academia Română nr. 123/2004.

BIBLIOGRAFIE

1. Constans A. Magnetics in Drug Discovery. *Scientist* 2000 ; 4, 13 : 101-112.
2. Goodwin S et al. Targeting and retention of magnetic targeted carriers (MTCs) enhancing intra-arterial chemotherapy. *JMMM* 1999 ; 194 : 132-139.
3. Iacob Gh. *Aplicaţii biomedicale ale separării magnetice*. In : *Tehnici magnetice de separare. Aplicaţii biomedicale şi în protecţia mediului*. Iaşi : Ed. SEDCOM LIBRIS, 2005.
4. Tchikov V, Winoto-Morbach S, Kabelitz D, Krönke M, Schütze S. Adhesion of immunomagnetic particle targeted to antigene and cytokine receptors on tumor cells determined by magnetophoresis. *JMMM* 2001 ; 225 : 285-293.
5. Morais PC, Garg VK, Oliveira AC et al. Synthesis and characterization of size-controlled cobalt-ferrite-based ionic ferrofluids. *JMMM* 2001 ; 225 : 37-40.
6. Alexiou Ch, Schmidt A, Klein R, Hulin P, Bergmann Ch, Arnold W. Magnetic drug targeting : biodistribution and dependency on magnetic field strength. *JMMM* 2002 ; 252 : 363-366.
7. Alexiou Ch, Arnold W, Hulin P et al. Magnetic mitoxantrone nanoparticle detection by histology, X-ray and MRI after magnetic tumor targeting. *JMMM* 2001 ; 225 : 187-193.
8. Allen LM, Kent T, Wolfe Ch, Ficco C, Johnson J. A Magnetically Targetable Drug Carrier for Paclitaxel. In : Hafeli UO et al. editors. *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*. New York : Plenum Press, 1997, 481-492.
9. Bredeţean O, Chiochină AlD, Iacob Gh, Dimitriu CD, Teleman S, Popa PD. Studiu preclinic asupra unui purtător magnetic tip ferofluid. *Rev Med Chir* 2002 ; 106 (4) : 796-800.
10. Muller RH. Intravenously Injected Particles. In : Hafeli UO et al. editors. *Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers*. New York : Plenum Press, 1997, 132-146.
11. Mungiu OC. *Elemente de farmacografie şi testare a medicamentului*. Iaşi : Ed. UMF, 1996.
12. Hafeli UO, Pauer Gayle J. In vitro and in vivo toxicity of magnetic Microspheres. *JMMM* 1999 ; 194 : 76-82.
13. Lacava ZGM, Azevedo RB, Lacava LM et al. Toxic effects of ionic magnetic fluids in mice. *JMMM* 1999 ; 194 : 90-95.
14. Posadas I et al. Carrageenan-induced mouse paw oedema is biphasic, age-weight dependent and displays differential nitric oxide cyclooxigenase-2 expression. *Br J Pharmacol* 2004 ; 142 : 331-338.

RECENZII

TOXICOLOGIE CLINICĂ DE URGENŢĂ

volumul I

Sub redacţia : Conf. Dr. LAURENŢIU ŞORODOC

AUTORI : Laurenţiu Şorodoc, Cătălina Lionte, Mihai Frasin, Radu Andrei, Victoriţa Simionescu, Ovidiu Petriş

Editura Junimea, Colecţia Esculap, Iaşi, 2005

Suntem în faţa unei cărţi gândite conform cu criterii raţionale care trebuie să cuprindă "marile sindroame toxice" (coma toxică exogenă, edemul pulmonar acut toxic şi şocul toxic). Intoxicaţiile medicamentoase sunt un capitol alarmant, s-ar putea spune, dar cel mai îngrijorător fenomen al zilelor noastre sunt drogomaniile moderne. Iată câteva probleme de sănătate publică, în ultimă instanţă, cărora trebuie să le răspundem, ca specialişti, conform cu semnificaţia acestora în rândul populaţiei.

Desigur, într-un prim volum, nu se putea altfel, decât să se pună bazele problemei. Autorii au considerat utilă (pe bună dreptate) o punere în pagină a ceea ce era statuat, teoretic (partea I) şi a celor câteva, dar cele mai importante, intoxicaţii medicamentoase (actualitatea în intoxicaţiile acute exogene, cum am menţionat).

Trebuie să subliniez şi echilibrul de forţe între autorii cărţii şi coordonarea competentă de către d-l Conf. Dr. Laurenţiu Şorodoc. O carte de toxicologie clinică de urgenţă se recomandă singură. Prima calitate a textului redactat acum este chiar dezvăluirea enigmei ! Orice intoxicaţie acută înseamnă o urgenţă în condiţiile cele mai neaşteptate, cauzal sau conjunctural. Când diagnosticul este precizat, dacă există antidot, intoxicatul supravieţuieşte evenimentului, uneori fără a avea alte suferinţe datorate complicaţiilor adesea imprevizibile. Terapia de ales în aceste situaţii este strict personalizată.

Este interesant de ştiut şi de studiat în continuare "fenomenul" ! autorii acestei cărţi spun în "Cuvânt înainte" : "O patologie în continuă creştere.....". În prezent există baze de date şi există posibilitatea identificării toxicelor. Tratamentele nu sunt întotdeauna pe măsura posibilităţilor de diagnostic care trebuie să stabilească o conduită precisă. "Toxicologia clinică de urgenţă" are astfel toate atuurile de "cetate" ce va fi cucerită !

Recomandarea profesională a autorilor este de citit pe pagina de gardă, acolo unde este notată şi menţiunea : "Mulţumiri Companiei ASTRA ZENECA pentru spirjinul acordat la editarea acestui volum". Fiindcă veni vorba despre cuvântul "gardă", spun şi eu că semnificaţia acestei noţiuni este ştiută ca o "luptă corp la corp", medicul de gardă de la "Urgenţe" dăruind din el însuşi fiecărei clipe ce trece în timpul asistenţei acestor bolnavi. Partea I a cărţii se încheie cu "Terapia generală a intoxicaţiilor acute".

Partea a II-a cuprinde intoxicaţia medicamentoasă acută cu tranchilizante, sedative şi hipnotice; intoxicaţia acută cu antidepresive triciclice; intoxicaţia acută cu hidrazida acidului izonicotinic; intoxicaţiile acute cu salicilaţi, acetaminofen, antiinflamatorii nesteroidiene, teofilină, betablocante, blocante ale canalelor de calciu, glicozizi digitalici, antiaritmice, preparate de fier, agenţi hipoglicemianţi. Enumerarea va interesa, desigur, pentru că precizând tipul de intoxicaţie acută, vor fi invitaţi sa citească şi să se informeze, rapid, medicii din specialităţi medicale, varia, care sunt în faţa unei astfel de patologii, înainte ca ele să fie internate în serviciul de specialitate.

Cartea este un prim volum, cum am menţionat, care reuşeşte să atragă atenţia asupra "fenomenului intoxicaţii acute" şi să îndemne la cunoaşterea acestuia, nu numai pe medicii ce asistă astfel de urgenţe.

Partea a III-a: Drogomanii moderne - Situaţii de urgenţă, s-ar putea, într-adevăr să intereseze din ce în ce mai mult, atât pe specialişti, cât şi pe nespecialişti, realizând o înţelegere comprehensivă a acestor toxicomanii moderne. De reţinut, noţiunile fără de care nu se poate asista în cunoştinţă de cauză, nici una dintre urgenţele notate aici. Ele sunt cuprinse sub titlul (cap. 20): Intoxicaţia acută, supradoza, sevrajul principalelor categorii de droguri.

Ce ne rezervă colectivul de medici de la Clinica Medicală - Spitalul Clinic de Urgenţe Iaşi - sub redacţia d-lui Conf. Dr. Laurenţiu Şorodoc pentru volumul II ? Probabil celelalte intoxicaţii acute, neabordate în acest prim volum.

Dr. Valeria Hurjui

NOUTĂŢI

GASTRO-BANDING-UL LAPAROSCOPIC STUDIU PROSPECTIV CE COMPARĂ LAPBAND ŞI SAGB

În ultimii 10 ani gastro-banding-ul efectuat laparoscopic a devenit una dintre cele mai utilizate metode în chirurgia obezităţii morbide. Pierderea ponderală este satisfăcătoare, dar nu la toţi pacienţii, iar complicaţiile pe termen lung pot fi redutabile. Studiul îşi propune să compare două tipuri de dispozitive pentru banding gastric: Lapband (Bioenterics, Carpinteria) şi SAGB (Swedish Adjustable Gastric Band; Obtech Medical). Studiul analizează prospectiv 180 pacienţi cu obezitate morbidă (IMC > 40 kg/m^2), la care a fost efectuată intervenţia, cu Lapband sau SAGB, de către o echipă operatorie experimentată. La inducţie anestezică s-a utilizat antibioprofilaxie cu 2,2 g de amoxicilină clavulanat sau 1,5 g cefuroxim. De asemenea, la toţi pacienţii s-a efectuat profilaxia bolii trombo-embolice cu heparină cu greutate moleculară mică, de la inducţia anesteziei, timp de 4 săptămâni. Intervenţia s-a efectuat cu 5 trocare şi optică de 45°. Poziţia banding-ului a fost verificată la 4 săptămâni postoperator printr-un tranzit baritat. Postoperator, pacienţii au fost dispensarizaţi, urmărindu-se următoarele criterii: pierderea ponderală efectivă, corecţia comorbidităţilor, complicaţii, importanţa restricţiei alimentare şi calitatea vieţii. Concluzia studiului este că ambele dispozitive pentru banding gastric sunt sigure şi au rezultate similare pe termen mediu; numai 50 - 60% dintre pacienţi au o pierdere ponderală suficientă, iar cca. 10% dezvoltă pe termen lung complicaţii (alunecarea dispozitivului, eroziuni, fistule) (Calmes JM, Giusti V, Héraief E, Suter M, Worreth M. Laparoscopic Gastric Banding: A Prospective, Randomized Study Comparing the Lapband and the SAGB: Early Results. *Ann Surg* 2005; 241 (1): 55-62).

R. Moldovanu

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Manuscrisele vor fi trimise atât imprimate (vezi în continuare) cât şi ca attachement Word pe adresa: *rev_med_chir@yahoo.com*
Comunicarea autorilor cu redactorii se va efectua, de preferat, prin poştă electronică. Toate manuscrisele vor fi supuse evaluării - *peer-review*. Autorii vor răspunde în termen de două săptămâni la obiecţiile specialiştilor evaluatori. Absenţa răspunsului sau un răspuns nesatisfăcător atrage, de la sine, respingerea de la publicare a manuscrisului. Rapiditatea publicării articolelor depinde de calitatea ştiinţifică a acestora.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi: lucrări originale (6 pagini); referate generale (8 pagini); cazuri clinice (4 pagini); editoriale, note (3 pagini); recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel: INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos:

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model:

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract): Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse: * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi în format electronic pe dischetă sau CD-Rom, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Autorii sunt rugaţi să menţioneze adresa de contact (e-mail şi telefon).

SPITALUL ŞI BISERICA “SF. SPIRIDON”